

Année 1911

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

CHARLES FOIX

Ancien interne lauréat (médaille d'or) des hôpitaux de Paris,
Préparateur à la Faculté de médecine.

Né à Salies-de-Béarn (Basses-Pyrénées), le 28 février 1882.

ACTIVITÉ LEUCOCYTAIRE

ET

POUVOIR LEUCO-ACTIVANT
DES HUMEURS

Président : M. CH. ACHARD, Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M.	LANDOUZY.
Professeurs	MM.	
Anatomie		NICOLAS.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		ACHARD.
Pathologie médicale	{	N...
Pathologie chirurgicale		WIDAL.
Anatomie pathologique		LANNELONGUE.
Histologie		MARIE (PIERRE).
Opérations et appareils		PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale		HARTMANN.
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène		MARFAN.
Médecine légale		CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		THOINOT.
Pathologie comparée et expérimentale		CHAUFFARD.
		ROGER.
Clinique médicale	{	HAYEM.
		GILBERT.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants		HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		BALLET (GILBERT).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux		DEJERINE.
	{	DELBET (PIERRE.)
		QUENU.
Clinique chirurgicale		RECLUS.
		SEGOND.
Clinique ophtalmologique		DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires		ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	{	BAR.
		PINARD.
		RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON.
Clinique thérapeutique		A. ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD.	DESGREZ.	LENORMANT.	PROUST.
BERNARD.	DUVAL.	LERI.	RATHERY.
BRANCA.	GOUGEROT.	LEQUEUX.	REITTERER.
BRINDEAU.	GRÉGOIRE.	LOÉPER.	RICHAUD.
BROCA (ANDRÉ).	GUENIOT.	MACAIGNE.	ROUSSY.
BRUMPT.	GUILLAIN.	MAILLARD.	ROUVIERE.
CAMUS.	JEANNIN.	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CARNOT.	JOUSSET.	MULON.	SICARD.
CASTAIGNE.	LABBE (MARCEL).	NICLOUX.	TERRIEN.
CHEVASSU.	LAIGNEL-LAVASTINE.	NOBECOURT.	TIFFENEAU.
CLAUDE.	LANGLOIS.	OKINCZYC.	ZIMMERN.
COUVELAIRE.	LECENE.	OMBREDANNE.	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR PIERRE FOIX

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR BRISSAUD

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR PIERRE MARIE

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CH. ACHARD

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

Externat :

M. le Professeur ROBIN.
M. le Professeur RECLUS.
M. le Professeur DIEULAFOY.

Internat :

M. le D ^r SOUQUES		Internat provisoire 1905-1906.
M. le D ^r DUFOUR	}	1 ^{re} année 1906-1907.
M. le D ^r BRÜHL		
M. le D ^r THIBIERGE	}	2 ^e année 1907-1908.
M. le D ^r JULES RENAULT		
M. le P ^r ACHARD		3 ^e année 1908-1909.
M. le P ^r BRISSAUD	}	4 ^e année 1909-1910.
M. le P ^r agrégé SICARD		
M. le D ^r LE GENDRE		
M. le P ^r PIERRE MARIE		Médaille d'or 1910-1911.

A MM. les D^{rs} CLERC, GARNIER, GRIFFON, MICHEL, RAVAUT,
SAINTON, WEIL, médecins des hôpitaux.

A MM. les Professeurs agrégés LOEPER, LERI, ROUSSY.

INTRODUCTION

L'aptitude des globules blancs à capter les particules inertes fut démontrée dès 1862 par Haeckel et von Recklinghausen chez les animaux à sang froid. En 1865, Schultze la constate chez l'homme, mais c'est surtout à Metchnikoff¹ que remonte l'histoire de l'activité leucocytaire.

En même temps qu'il fit de la phagocytose l'acte fondamental de la défense de l'organisme, Metchnikoff put en effet montrer que le leucocyte est de beaucoup la plus importante des cellules susceptibles de remplir cette fonction.

L'on sait qu'il fut amené à diviser les cellules phagocytaires en microphages et en macrophages. Les microphages correspondent aux polynucléaires et sont plus spécialement destinés à la destruction des bacté-

1. METCHNIKOFF, Luites des cellules contre le microbe de l'érysipèle. *Virchow's Arch. fur path. Anat. und Physiol.*, t. CVII, résumé dans *Ann. Institut Pasteur*, 1887, p. 497.

Id., Lutte des cellules contre l'invasion des microbes. *Ann. Institut Pasteur*, 1887.

Id., *L'immunité dans les maladies infectieuses*.

ries. Les macrophages ¹ sont des éléments mononucléés, grands mononucléaires du sang, cellules de Kupffer du foie, macrophages de la rate, et sont avant tout destinés à la destruction des organismes élevés : globules rouges altérés, polynucléaires morts chargés de bactéries.

Metchnikoff fut également le premier à réaliser *in vitro* l'acte phagocytaire. Il établit enfin que certaines substances et particulièrement certains microbes, certains milieux et surtout certaines humeurs ont sur l'activité des globules blancs une action plus ou moins favorable. Il admit que les microbes exercent sur le leucocyte une chimiotaxie positive ou négative et que l'influence du milieu ressortit à des anticorps non encore isolés qu'il nomma stimulines.

Pendant que Metchnikoff édifiait la théorie phagocytaire de l'immunité, Buchner², Nolf, Pfeiffer³, Fodor⁴,

1. Sur la fonction macrophagique consulter :

METCHNIKOFF, *loc. cit.*

WERIGO, *Ann. Institut Pasteur*, 1894 et janvier 1895.

Id., *Arch. russes de Pathologie*, 1898.

Id., *Arch. de méd. exp.*, 1901.

DOMINICI, Polynucléaires et macrophages. *Arch. de méd. exp.*, 1902.

BORDET, Recherches sur la phagocytose. *Ann. Institut Pasteur*, 1896, p. 105.

NATHAN, Th. Paris, 1909.

LACAPÈRE, Th. Paris, 1902.

2. BUCHNER, *Central. für Bakt.*, 1887. *Arch. für Hyg.* 1890.

Id., *Munchener med. Wochenschrift.*, 1891.

3. PFEIFFER, *Zeitschr. für Hyg.*, 1894, Bd. 16, S. 1.

Id., *Zeitschr. für Hyg.*, 1900, Bd. 35, S. 1.

4. FODOR, *Deut. med. Wochensch.*, 1887.

mettaient en lumière les propriétés bactéricides du sérum. L'importance et la généralité des phénomènes d'agglutination, l'importance et la généralité des phénomènes de bactériolyse ou de leurs équivalents établies successivement par les travaux de Pfeiffer, d'Ehrlich, de Roger, de Charrin, de Gruber et Durham, de Widal et Sicard, de Bordet et Gengou, de Wassermann¹ permettaient de développer une conception presque purement humorale de l'immunité. Sur l'importance relative des phénomènes de phagocytose et de bactériolyse, sur la part du leucocyte dans la genèse ou la sécrétion des lysines s'engagea entre les partisans de la théorie humorale et ceux de la théorie phagocytaire une lutte féconde en résultats scientifiques.

La théorie opsonique de Wright constitue un essai de synthèse.

En une série de travaux remarquables dont il a déduit une méthode thérapeutique d'ailleurs encore à l'étude, Wright a été amené à définir ainsi la défense de l'organisme vis-à-vis des infections microbiennes :

La phagocytose est la base de la réaction immunisante, mais dans l'acte phagocytaire, le rôle du sérum

1. CHARRIN et ROGER, *C. R. Soc. Biol.*, 1889, p. 710.

ROGER, Propriétés bactéricides du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1890.

ROGER, *Revue générale des sciences*.

GRUBER et DURHAM, *Munchener med. Wochenschr.*, 31 mars 1896.

WIDAL et SICARD, *Soc. méd. hop.*, 21 juin 1896.

ID., Séro-diagn. et réact. agg. *Annales Institut Pasteur*, 1897, p. 353.

ID., *Pr. méd.*, 2 et 23 décembre 1896.

BORDET et GENGOU, *Ann. Institut Pasteur*, 1900.

WASSERMANN, *Zeitschr. für Hyg.*, 1901.

est au moins aussi important que celui du leucocyte. Sans le sérum, en effet, le leucocyte n'est rien, il demeure inerte en présence du microbe. C'est le sérum qui, par une action propre, modifie le microbe, en sorte qu'il devient phagocytable. C'est l'opsonisation (de *οψον*, mets, plats), opsonisation qui elle-même est fonction d'anticorps spéciaux qu'il appelle opsonines¹. Spontanément, le sérum est faiblement opsonisant grâce à des opsonines naturelles, mais les opsonines spécifiques se rencontrent surtout dans les immuns-sérums et à un moindre degré chez les sujets infectés, l'élaboration des anticorps étant, comme l'ont établi Widal et Sicard², une réaction de la période d'infection.

Les opsonines apparaissent ainsi comme des subs-

1. Sur l'opsonisation, consulter :

WRIGHT et DOUGLAS, *Proceed. of the Royal med. chir. Soc.*, 1904 v. LXXII, p. 357.

Id., *Proceed. of the Royal Soc.* Londres, 1904, v. LXXIII, p. 128 et 1905, v. LXXIV, pp. 147 et 159.

WRIGHT et REED, *Proceed. of the Royal Soc.* Londres, 1906, v. LXXVII, p. 211.

BORDET, Contribution à l'étude du sérum chez les animaux vaccinés. *Soc. roy. des sc. méd.* Bruxelles, 1895, vol. IV.

HEKTOEN et RUEDIGER, *Journ. of Infect. diseases*, 1905, p. 128.

LÖHLEIN, Observations sur la phagocytose *in vitro*. *Ann. Institut Pasteur*, 1907.

LEVADITI et INMANN, *C. R. Soc. Biol.*, 1907, pp. 683 et 725.

LEVADITI, *Pr. médicale*, 1907, 31 août et 7 septembre.

SLESWIJK (de Leyde), Contribution à l'étude des opsonines. *Ann. Institut Pasteur*, 1908.

MILHIT, Thèse de Paris, 1909.

ACHARD, *Journal médical français*, 15 octobre 1910, etc.

2. WIDAL et SICARD, *loc. cit.*

tances hautement spécifiques, *agissant sur le microbe et non sur le leucocyte* au contraire des stimulines de Metchnikoff, analogues ainsi, théoriquement du moins, aux lysines, aidant à la phagocytose chez les sujets infectés, la rendant complète et rapide dans les immuns-sérums.

Dans cette conception de l'immunité, le leucocyte joue un rôle secondaire, et l'avantage semble donc rester à la théorie humorale.

Mais la doctrine de Wright destinée à étayer une méthode thérapeutique de vaccination active présente en réalité plus d'un point faible.

Elle ne tient pas compte des variations de l'activité propre du leucocyte. Elle suppose que la part du sérum dans l'acte phagocytaire se limite à une modification du microbe, destinée à le rendre plus phagocytale. Or il est plausible de penser, qu'en dehors de cette action antimicrobienne spécifique, il existe une action plus ou moins favorisante du sérum sur le leucocyte, le rendant plus ou moins actif suivant que le milieu lui est plus ou moins favorable.

Somme toute, Wright attribue à l'opsonisation du microbe ce qui peut tout aussi bien appartenir à l'activité propre du leucocyte, ou au pouvoir leuco-favorisant du sérum.

Or il importe avant tout d'isoler ces trois facteurs dans une analyse méthodique.

Nous croyons avoir trouvé dans notre méthode aux levures de muguet formolées un moyen de mettre en lumière ces multiples aspects du problème.

La levure de muguet formolée, élément inerte et non spécifique bien qu'extrêmement phagocytable, permet en effet l'étude facile de l'activité du leucocyte et de l'action non spécifique plus ou moins favorisante du sérum.

Nous avons constaté ainsi les points suivants¹ :

Contrairement à l'opinion de Wright, il existe une activité propre du leucocyte, ayant ses variations indépendantes de toute action sérique. Ce fait a depuis été confirmé par un important travail de Glynn et Lissant Cox².

En dehors de toute action opsonisante, le sérum possède encore une action plus ou moins favorisante sur les leucocytes, que nous avons appelée « pouvoir leuco-activant du sérum ». Ce pouvoir leuco-activant diffère totalement du pouvoir opsonique, anti-microbien et spécifique, se fixant sur le microbe qu'il altère. Le pouvoir leuco-activant agit en effet sur le leucocyte et non sur le microbe, n'est en rien spécifique et ne peut être fixé. De plus, nous verrons qu'un même sérum peut être à la fois extrêmement opsonisant et très peu leuco-activant.

1. ACHARD et FOIX, l'Activité leucocytaire. *C. R. Soc. Biol.*, 28 novembre 1908.

Id., l'Activité leucocytaire au cours des infection. *C. R. Soc. Biol.*, 19 juin 1909, p. 1031.

Id., Leuco-pronostic. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. J. Paris*, 16 juillet 1909.

Id., le Pouvoir leuco-activant des humeurs. *C. R. Soc. Biol.*, 5 décembre 1908 et 12 juin 1909.

2. GLYNN et LISSANT COX, *Journal of Path. and Bact.*, 1909, n° 4, p. 90.

Id., *Biochemical journal.*, 1909, vol. IV, p. 300.

Ces deux propriétés leucocytaires essentielles, l'activité proprement dite et le pouvoir leuco-activant du sérum subissent au cours des infections humaines et expérimentales des variations cycliques le plus souvent, mais non constamment parallèles permettant de fixer *un leuco-pronostic*.

Quant aux opsonines elles-mêmes, elles sont plus délicates à mettre en lumière étant, dans les conditions d'expérience de Wright, toujours plus ou moins masquées par le pouvoir leuco-activant. Nous avons cependant, par un artifice de technique, pu les isoler complètement et nous verrons qu'elles prennent alors une importante valeur diagnostique.

Chacun de ces trois facteurs de l'acte phagocytaire a ses variations propres que nous avons tâché de suivre, ses caractères spécifiques que nous avons cherché à établir.

Ce travail, méthodiquement conduit sous la direction de notre maître, M. le professeur Achard, nous a fourni le plan naturel de ce mémoire. Nous le résumerons rapidement :

1^o ACTIVITÉ DES LEUCOCYTES NORMAUX ET PATHOLOGIQUES.

— Nous établirons ainsi que les différences d'activité qui séparent les leucocytes à l'état dynamique sont tout aussi profondes que les différences de morphologie qui les séparent à l'état statique.

2^o POUVOIR LEUCO-ACTIVANT DES HUMEURS. — Nous distinguerons des sérosités de remplissage et des sérosités de glissement, les unes favorables, les autres

impropres à la phagocytose, mais pouvant devenir pathologiquement favorables.

3° ACTIVITÉ DES CELLULES D'EXSUDAT, activité globale de chaque élément.

4° ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ DU LEUCOCYTE ET DU POUVOIR LEUCO-ACTIVANT DU SÉRUM AU COURS DES INFECTIONS. — Évolution dont la régularité permet de fixer un leuco-pronostic et d'interpréter une part des phénomènes de défense que l'on constate expérimentalement *in vivo*.

5° ACTION D'UN CERTAIN NOMBRE D'AGENTS THÉRAPEUTIQUES SUR L'ACTIVITÉ LEUCOCYTAIRE, action qui nous permettra de distinguer des médicaments leuco-favorisants, indifférents et toxiques agissant vraisemblablement à la façon de parasitocides plus ou moins électifs.

6° EXISTENCE DE SUBSTANCES OPSONISANTES SPÉCIFIQUES, leur rapport avec l'activité leucocytaire et le pouvoir leuco-activant du sérum, leur valeur diagnostique.

7° CONCEPTION DE L'IMMUNITÉ qui se dégage de l'ensemble de ces faits.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE

Nous avons montré comment on peut, d'une façon générale, distinguer à la phagocytose deux facteurs principaux, en dehors du facteur opsonique dont nous reparlerons plus loin.

Ce sont :

1° L'activité leucocytaire ;

2° Le pouvoir leuco-activant du milieu.

Que l'on veuille examiner l'un ou l'autre, il faut :

Une substance phagocytable ;

Des phagocytes ;

Un milieu favorable à la phagocytose :

Substance phagocytable. — Nous nous sommes exclusivement servis de levures de muguet tuées par le formol.

Pour préparer une émulsion convenable, on se sert d'une culture de muguet, vieille au minimum de quatre jours. Une telle culture forme un tapis blanchâtre, épais, crémeux à la surface de la gélose. On prend à l'aide d'un fil de platine une bonne anse de culture et on la porte dans 5 centimètres cubes environ d'une

solution de formol à 10 p. 100. On laisse vingt-quatre heures.

Au bout de ce temps, on centrifuge, on décante, et l'on porte le culot formé de levures dans un premier tube de sérum artificiel. On lave ainsi deux ou trois fois. Après le dernier lavage et la dernière centrifugation, on porte le culot de levure dans un dernier tube contenant 5 centimètres cubes environ de sérum artificiel, on obtient ainsi une émulsion contenant en moyenne 60 à 70.000 levures par millimètre cube dont une goutte dans nos conditions d'expérience suffit pour obtenir une phagocytose convenable. Il va sans dire que si l'émulsion est trop riche, il suffit de la diluer légèrement; si elle est trop pauvre, on mettra deux et même trois gouttes d'émulsion ¹.

Une telle émulsion présente de multiples avantages :

1° Les levures de muguet sont parfaitement dissociables et miscibles. L'émulsion est donc très exactement homogène, et la richesse de chaque goutte identique.

2° Les levures de muguet étant extrêmement phagocytées, il suffit de fort peu de levures pour avoir une phagocytose convenable, on évite ainsi l'excès d'éléments non phagocytés qui peuvent, par leur simple superposition aux globules blancs, donner sur une préparation l'illusion de l'englobement.

1. N. B. — Il est d'ailleurs possible sans grosse cause d'erreur de se servir de levures vivantes; en pareil cas, l'émulsion doit être renouvelée avant chaque recherche.

3° Leur fort volume, leur parfaite colorabilité, la vacuole qui dans les leucocytes ayant phagocyté entoure les levures, les rendent particulièrement faciles à numérer.

4° Le formolage les transforme en particules inertes éliminant toute erreur d'interprétation provenant d'une quelconque modification de leur part.

5° Il permet d'avoir une émulsion constante au cours des divers examens.

Une seule précaution est nécessaire :

Les levures ayant une certaine tendance à déposer, il faut, avant d'en ajouter une goutte au milieu d'expérience, brasser l'émulsion à l'aide d'une pipette.

Phagocytes. — Nous nous servons des leucocytes du sang. Ceux-ci ne sont pas isolés par centrifugation, manœuvre longue, pouvant abîmer les leucocytes et n'arrivant jamais qu'à un isolement très incomplet. Par un artifice de technique, nous arrivons cependant à avoir des préparations suffisamment riches en leucocytes.

Pratiquement, nous prenons une goutte fine de sang prélevée au doigt par piqûre. Dans les très fortes leucocytoses (dépassant 30.000 leucocytes par millimètre cube) telles que celles que l'on observe dans les leucémies ou même dans certaines polynucléoses infectieuses, la goutte de sang sera prise extrêmement fine de façon à ne pas introduire une trop grande quantité de leucocytes dans le milieu. On pourra, pour plus de précaution, pratiquer une dilution au dixième dans du sérum citraté (v. plus loin). En réalité, on aspire aisé-

ment dans le bout d'une pipette une quantité de sang représentant environ un dixième de goutte.

Quand on veut apprécier l'activité des cellules d'exsudat, il est également nécessaire de pratiquer une dilution. On cherchera, en s'aidant au besoin de l'hématimètre, d'obtenir une émulsion telle que la teneur en leucocytes soit à peu près celle du sang normal.

Il suffit d'ailleurs d'une approximation très relative, le nombre des leucocytes pouvant varier du simple au triple sans que le résultat soit modifié.

Milieu favorable. — Théoriquement, les milieux artificiels sont les meilleurs puisque toujours semblables à eux-mêmes.

Malheureusement, ils sont peu favorables à la phagocytose, si bien que Wright¹ les considère tout d'abord comme totalement impropres.

Ceci n'est cependant pas tout à fait exact et quelques saprophytes dépourvus de virulence peuvent au bout d'une demi-heure être phagocytés dans le sérum artificiel.

Le fait que nous avons souvent observé a d'ailleurs été déjà relaté par Bordet².

On peut même en employant un milieu complexe, tel que le milieu de Fleig, dont nous nous sommes servis au début de nos recherches, obtenir des images très suffisantes.

Cependant, pour la netteté des préparations, les

1. WRIGHT, *Loc. cit.*

2. BORDET, Contrib. à l'étude du sérum chez les animaux vaccinés. *Soc. roy. des sc. méd.* Bruxelles, 1895, v. IV.

milieux organiques sont infiniment supérieurs, et actuellement nous nous en servons à l'exclusion de tous autres.

On peut se servir indifféremment de liquide d'ascite ou de sérum.

L'ascite présente l'avantage de pouvoir être indéfiniment conservée en tubes stériles.

Le sérum permet d'examiner rapidement et à la fois, pour un même malade, l'activité et le pouvoir leuco-activant. Le même tube (sérum normal, leucocytes normaux) sert alors de témoin pour les deux recherches.

Qu'il s'agisse de sérum ou d'ascite, il faut ajouter un anti-coagulant qui empêche la coagulation de la goutte de sang contenant les leucocytes.

Nous nous sommes arrêtés au sérum artificiel citraté dont voici la formule :

Chlorure de sodium.	7 gr. 50
Citrate de soude.	6 — »
Eau distillée.	q. s. pour 1.000 gr.

Ce sérum très sensiblement isotonique ne gêne en rien la phagocytose.

On le répartit en tubes qu'on stérilise de façon à éviter d'infecter d'un seul coup la totalité du liquide.

Dans chacune de nos expériences, le milieu se trouve ainsi toujours le même, à savoir :

Liquide organique (sérum, ascite).	} à à 10 gouttes
Sérum artificiel citraté.	

Précisons maintenant la technique de chaque recherche.

1° Activité des leucocytes du sang ⁽¹⁾.



On emploie des pipettes effilées bouchées à leur extrémité conformément au schéma ci-contre. Le mieux est de se servir d'ampoules à injections de 1 centimètre cube que l'on coupe par le milieu à l'aide d'une scie à verre.

Chaque moitié constitue une pipette toute faite du diamètre et de la contenance convenables.

On réalise alors les mélanges suivants :

Pipette A :

Sérum normal ou ascite.	} à 10 gouttes
Sérum artificiel citraté.	
Émulsion de levures	1 goutte
Sang normal (témoin)	1 goutte fine

Pipette B :

Sérum normal ou ascite.	} à 10 gouttes
Sérum artificiel citraté.	
Émulsion de levures.	1 goutte
Sang de la malade.	1 goutte fine

On brasse soigneusement.

On porte à l'étuve à 37° pendant une demi-heure.

On centrifuge pendant sept à dix minutes.

Le culot vient se rassembler dans la partie inférieure

1. ACHARD et FOIX, l'Activité leucocytaire. *C. R. Soc. Biol.*, 28 novembre 1908, p. 51.

ACHARD, Vitalité, résistance et activité des globules blancs dans les maladies. *Sem. méd.*, 3 novembre 1909.

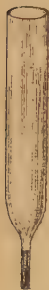
effilée de la pipette qui prend l'aspect conforme au schéma ci-contre. La partie inférieure de ce culot est uniquement formée de globules rouges. A la partie supérieure se rassemblent les globules blancs en une pellicule mince et très mobile.



On décante donc à la pipette avec beaucoup de précaution de façon à ne pas agiter cette partie fragile du culot.

On laisse au-dessus environ un tiers de centimètre de liquide.

Alors d'un trait léger de scie à verre, on détache la partie inférieure du culot, puis par l'orifice supérieur, on souffle le restant sur une lame.



On mélange un peu sur la lame, puis on étale comme une préparation ordinaire de sang ⁽¹⁾.

Les leucocytes viennent tous dans la partie terminale à bords frangés de l'étalement. C'est là qu'il faudra les numérer. On colore à l'hématéine-éosine après coloration des levures par la méthode de Gram, au bleu polychrome Unna en différenciant par l'alcool absolu, au Giemsa dilué, au

1. N. B. — Nous employons depuis quelque temps avec succès la technique suivante qui donne des préparations où la répartition des leucocytes est plus régulière et par là la lecture plus facile.

On aspire dans une pipette tout le culot globules rouges et blancs, on mélange sur la lame, on étale avec l'extrémité de la pipette comme pour un culot quelconque de l'exsudat.

On obtient ainsi une préparation épaisse que l'on fixe une à deux secondes par l'acide chromique à 1 p. 100. On lave alors dans l'eau additionnée d'un peu d'acide acétique. Les globules rouges sont dissous, les blancs restent fixés ainsi que les levures.

Leishmann. Toutes ces colorations donnent des préparations faciles à lire.

On compte alors d'une part 100 polynucléaires, de l'autre les levures qu'ils ont englobées. Dans certaines préparations où les polynucléaires sont rares, par suite d'une centrifugation mal faite où d'un décantage malheureux, on pourra se contenter de 50 polynucléaires. Mais ceci constitue un minimum. Au-dessous, on court le risque d'avoir un résultat erroné.

Le rapport :

$$\frac{\text{Levures incluses}}{\text{Polynucléaires}} = \text{donne l'activité brute variable avec l'émulsion, le temps, etc.}$$

Le rapport :

$$\frac{\text{Activité des globules de la malade}}{\text{Activité des globules normaux témoins}} = \text{donne l'activité relative, seul chiffre intéressant.}$$

Supposons pour fixer les idées que 100 leucocytes d'une malade aient englobé 120 levures. On aura :

$$\frac{\text{Levures}}{\text{Polynucléaires}} = \frac{120}{100} = 1,20 \text{ activité brute.}$$

Si, dans les mêmes conditions, 100 leucocytes normaux ont englobé 80 levures, on aura :

$$\frac{\text{Levures}}{\text{Polynucléaires}} = \frac{80}{100} = 0,80 \text{ activité normale.}$$

Et pour l'activité proprement dite :

$$\frac{\text{Activité des leucocytes de la malade}}{\text{Activité des leucocytes normaux}} = \frac{1,20}{0,80} = 1,5$$

C'est un calcul analogue à celui dont on se sert pour calculer le pouvoir opsonisant du sérum.

On peut se demander pourquoi nous ne faisons porter notre calcul que sur les polynucléaires et non sur la totalité des leucocytes. C'est que l'activité des divers types de leucocytes varie dans de très fortes proportions, comme nous le verrons plus loin.

Or les mononucléaires ne se trouvent plus dès lors sur la préparation dans la proportion réelle de la formule leucocytaire.

Il s'ensuit que l'on peut trouver sur une préparation 60 p. 100 de lymphocytes d'activité sensiblement nulle alors qu'une lame provenant du même sang n'en renfermera que 20 p. 100. On serait ainsi conduit à calculer la réussite de la centrifugation plutôt que l'activité réelle des leucocytes.

Il faut donc s'en tenir aux seuls polynucléaires principaux agents de la phagocytose.

2° Activité des cellules d'exsudat.

On peut déterminer par le même procédé l'activité phagocytaire d'autres cellules que les leucocytes du sang. Nous avons été conduit ainsi à rechercher l'activité des leucocytes d'exsudat :

Dans les pleurésies ;

Les ascites ;

Les méningites ;

Les arthrites ;

Le pus.

La recherche se fait toujours en deux tubes. Nous n'insisterons pas sur le tube témoin dont la teneur est identique à celle de la pipette témoin dans la recherche de l'activité leucocytaire sanguine, à savoir :

Sérum normal ou ascite.	} à 40 gouttes
Sérum artificiel citraté.	
Émulsion de levures.	4 goutte
Sang normal (témoin).	4 goutte fine

Pour le tube contenant les cellules d'exsudat, la technique est analogue mais non identique.

En effet :

1° L'absence de globules rouges rendant inutile l'emploi de pipettes spéciales, on se servira d'un tube à centrifuger ordinaire.

2° Il est nécessaire de préparer une émulsion convenable de cellules d'exsudat. Pour cela, le mieux est de recevoir l'exsudat dans un tube contenant du sérum artificiel citraté, lequel évite la coagulation. Cette précaution est inutile pour les liquides ne coagulant pas, tel que le liquide céphalo-rachidien.

On centrifuge, on décante et l'on dilue le culot, en s'aidant au besoin de l'hématimètre de façon à avoir une émulsion dont la teneur en cellules actives soit comparable à celle du sang en leucocytes. Parmi les cellules actives, il faut ranger les leucocytes polynucléaires, les grands mononucléaires, les cellules endothéliales et les macrophages que l'on trouve dans certains épanchements sanglants. Les lymphocytes doivent, malgré quelques rares exceptions, être tenus pour inactifs.

En définitif, on réalise dans un *tube à centrifuger ordinaire* le mélange suivant :

Sérum normal ou ascite.	} àà 10 gouttes
Sérum artificiel citraté	
Émulsion de levures.	1 goutte
Émulsion de cellules d'exsudat.	1 goutte

On porte une demi-heure à l'étuve à 37°, on centrifuge, on décante, on étale comme pour une préparation ordinaire et l'on numère comme pour le sang.

3° Recherche du pouvoir leuco-activant du sérum.

La recherche du pouvoir leuco-activant du sérum se fait en réalisant les mélanges suivants :

Pipette A :

Sérum normal (témoin).	} àà 10 gouttes
Sérum artificiel citraté.	
Émulsion de levures.	1 goutte
Sang normal	1 goutte fine

Pipette B :

Sérum de la malade.	} àà 10 gouttes
Sérum artificiel citraté.	
Émulsion de levures.	1 goutte
Sang normal.	1 goutte fine

On procède ensuite comme pour la recherche de l'activité et le rapport de la phagocytose dans la pipette B (sérum de la malade) à la phagocytose dans

la pipette A (sérum normal) donne le pouvoir leuco-activant du sérum.

Supposons par exemple que dans la pipette de sérum normal, 100 leucocytes aient phagocyté 150 levures et que dans la pipette du sérum de la malade, 100 leucocytes aient phagocyté 50 levures,

Le pouvoir leuco-activant brut du sérum normal sera :

$$\frac{150 \text{ levures}}{100 \text{ leucocytes}} = 1,50$$

Le pouvoir leuco-activant brut du sérum de la malade sera :

$$\frac{50 \text{ levures}}{100 \text{ leucocytes}} = 0,50$$

et le pouvoir leuco-activant relatif, seule valeur intéressante, sera :

$$\frac{\text{Pouvoir leuco-activant du sérum de la malade}}{\text{Pouvoir leuco-activant du sérum normal}} = 0,50 = 0,33$$

Nous avons déjà montré comment ce pouvoir leuco-activant se différenciait du pouvoir opsonisant, ce dernier étant spécifique et antimicrobien ; le pouvoir leuco-activant non spécifique et stimulant l'activité des phagocytes (stimulines de Metchnikoff). Récemment, cependant, quelques auteurs ont fait des recherches d'index opsoniques en dehors de toute idée de spécificité. Une telle conception de l'opsonisation se rapproche évidemment de notre conception du pouvoir leuco-activant.

4° Recherche du pouvoir leuco-activant des humeurs.

On procède exactement comme pour les sérums, on réalise les mélanges suivants :

Pipette A :

Sérum normal.	} à 10 gouttes
Sérum artificiel citaté.	
Émulsion de levures.	1 goutte
Sang normal.	1 goutte fine

Pipette B :

Humeur à examiner.	} à 10 gouttes
Sérum artificiel citaté.	
Émulsion de levures.	1 goutte
Sang normal.	1 goutte fine

$\frac{\text{Pipette B}}{\text{Pipette A}} =$ donne le pouvoir leuco-activant de l'humeur à examiner.

On peut rechercher ainsi le pouvoir leuco-activant des humeurs normales (humeur aqueuse, liquide céphalo-rachidien) et des humeurs pathologiques (pleurésies, ascites, œdèmes).

5. Recherches combinées de l'activité leucocytaire et du pouvoir leuco-activant du sérum.

Dans la majorité des cas, il y a intérêt à suivre à la fois chez un sujet donné l'activité leucocytaire et le pouvoir leuco-activant du sérum.

On peut le faire de façon simple et rapide en réalisant les mélanges suivants :

Pipette A (témoin) :

Sérum normal	} à à 10 gouttes
Sérum artificiel citraté	
Émulsion de levures	1 goutte
Sang normal	1 goutte fine

Pipette B (activité) :

Sérum normal	} à à 10 gouttes
Sérum artificiel citraté	
Émulsion de levures	1 goutte
Sang de la malade	1 goutte fine

Pipette C (pouvoir leuco-activant) :

Sérum de la malade	} à à 10 gouttes
Sérum artificiel citraté	
Émulsion de levures	1 goutte
Sang normal	1 goutte fine

Le rapport :

$\frac{\text{Pipette B}}{\text{Pipette A}} = \frac{\text{Activité pathologique}}{\text{Activité normale}}$ donne l'activité leucocytaire.

Le rapport :

$\frac{\text{Pipette C}}{\text{Pipette A}} = \frac{\text{Pouvoir leuco-activant pathologique}}{\text{Pouvoir leuco-activant normal}}$ donne le pouvoir leuco-activant du sérum.

Telle est notre méthode, méthode simple, aisée et

rapide, nécessitant un outillage peu compliqué (quelques pipettes, du sérum artificiel citraté, du liquide d'ascite ou du sérum normal). Voici les résultats qu'elle nous a permis d'obtenir ¹⁾.

1. ACHARD et FOIX, *C. R. Soc. Biol.*, 5 décembre 1908 et 12 juin 1909.

CHAPITRE II

ACTIVITÉ LEUCOCYTAIRE EN DEHORS DES INFECTIONS

Tout leucocyte est susceptible d'être actif.

Metchnikoff autrefois, refusait la phagocytose aux lymphocytes, mais cette proposition pour être globalement exacte ne l'est pas cependant tout à fait ; et nous avons fréquemment rencontré dans nos préparations des lymphocytes ayant phagocyté.

Toutefois, la faculté d'englobement, pour être commune aux diverses sortes de leucocytes, ne leur appartient pas à un égal degré. Nous avons déjà dit que c'est pour cette raison que, par activité leucocytaire, nous entendons l'activité des seuls leucocytes polynucléaires, principaux agents de la phagocytose. Il est cependant important de connaître la valeur propre des autres éléments, et c'est pourquoi dans cette première partie nous envisagerons successivement :

1° L'activité leucocytaire globale, c'est-à-dire des polynucléaires et ses variations, suivant les conditions extérieures de température et de milieu ;

2° L'activité des différentes espèces de leucocytes,

espèces banales du sang normal, espèces anormales du sang pathologique.

§ 1. — **Activité leucocytaire globale et ses variations.**

L'activité leucocytaire normale est singulièrement fixe pourvu que l'on se place dans des conditions identiques de milieu, de température et de dilution de la substance phagocytable. Voici à titre d'exemple une série de chiffres donnés par des sujets normaux dans des conditions identiques¹ :

Leucocytes normaux : dans une émulsion très riche (milieu : liquide d'ascite)

Sujet normal.	2,70
Sciastique légère.	2,48
Vieillard	2,52
Pithiatique	2,30
Sujet normal.	2,64
Arthrite chronique	2,69
Sciastique légère	2,14
Sujet normal.	2,64
Etc.	

Leucocytes normaux : dans une émulsion pauvre (milieu : sérum normal)

1. Ces chiffres représentent naturellement des activités leucocytaires brutes, c'est-à-dire le rapport levures sur leucocytes; il s'agit, dans tous les cas, soit de leucocytes normaux dans le sérum normal, soit de leucocytes normaux dans le liquide de Fleig (activité normale).

Aortite chronique.	0,54
Sujet normal.	0,50
Hémiplégie ancienne.	0,58
Sujet normal.	0,50
Hémiplégie ancienne:	0,50
Etc.	

Leucocyte normaux, dans une émulsion moyenne :
(milieu : sérum normal)

Hémiplégie ancienne.	0,76
Sujet normal.	0,84
Sciastique légère	0,92
Sujet normal.	0,92

Leucocytes normaux : dans le liquide de Fleig,
émulsion extrêmement riche .

Sciastique légère	0,86
Sujet normal.	0,78
—	0,77
Jeune mère	0,92
Sujet normal.	0,88
—	0,90
Lumbago	1,04
Pithiatique	0,80
Etc.	

Ces chiffres répondent à des examens pratiqués à des jours différents, les conditions de température, de temps et de milieu restant seules exactement fixes ¹.

La phagocytose en milieu organique était arrêtée au bout d'une demi-heure, au bout d'une heure seulement dans le liquide de Fleig.

1. ACHARD et FOIX, *loc. cit.*.

L'on peut en résumé tenir tous ces chiffres pour sensiblement identiques et par conséquent, l'activité leucocytaire normale est fixe dans des conditions extérieures équivalentes ; ceci est d'ailleurs également la conclusion de Glynn et Lissant Cox ¹.

Mais viennent à changer ces conditions extérieures, et nous verrons l'activité leucocytaire varier parallèlement. Nous avons étudié ses variations :

- 1° Suivant le milieu ;
- 2° Suivant la température ;
- 3° Suivant la richesse de l'émulsion de levures.

1° Activité leucocytaire suivant le milieu.

Au début Wright² déniait aux leucocytes toute action phagocytaire en dehors des milieux organiques. Cette proposition ainsi présentée est trop exclusive. Bordet³ avait déjà observé la phagocytose en milieu artificiel, et récemment Löhlein⁴ a confirmé le fait. Les divergences proviennent du temps plus ou moins long pendant lequel l'expérience a été prolongée.

Pratiquement, cependant, les milieux artificiels sont impropres à la phagocytose si l'on en excepte le liquide de Fleig et probablement quelques liquides analogues.

Ce liquide de Fleig est un liquide à minéralisation

1. GLYNN et LISSANT COX, *Journal of Path. and Bact.*, 1909, p. 90.

2. WRIGHT, *loc. cit.*

3. BORDET, Contrib. à l'étude du sérum chez les animaux vaccinés. *Soc. roy. des Sc. méd. Bruxelles*, 1895, vol. IV.

4. LÖHLEIN, *Ann. Institut Pasteur*, 1907, vol. XXII, p. 647.

complexe, favorable, d'après son auteur, à la prolongation des phénomènes vitaux¹. Nous l'avons rendu légèrement anti-coagulant par l'adjonction d'un peu de citrate de soude. Cette adjonction le laisse d'ailleurs très sensiblement isotonique (point cryonopique : 0,58) et sa formule ainsi modifiée devient :

Chlorure de sodium.	6 gr. 50
Chlorure de calcium	0 20
Chlorure de potassium	0 50
Sulfate de magnésie	0 30
Bi-carbonate de soude	1 »
Glycéro-phosphate de soude.	1 »
Glucose	1 »
Citrate de soude.	3 »
Eau distillée q. s. p.	1000 »

Ce milieu donne au bout d'une heure une très notable phagocytose ; mais il est bien inférieur aux milieux organiques au point de vue de la netteté des préparations. Il gêne en effet la coloration et entraîne l'emploi d'émulsions trop riches pouvant causer des superpositions.

Le sérum artificiel, le sérum artificiel citraté, le sérum artificiel glucosé, le sérum artificiel peptoné, le sérum artificiel gluco-peptoné, se montrent tous impropres à la phagocytose.

Il est assez mal aisé de savoir la raison pour laquelle le liquide de Fleig échappe à cette loi commune de l'impropriété des liquides artificiels. Le fait tient certainement à sa minéralisation complexe et non pas

1. HEDON et FLEIG, *Académie des Sciences*, 27 juillet et 3 août 1908.

à tel ou tel de ses éléments ; car on peut ajouter séparément chacun de ses éléments au sérum artificiel sans que l'activité de ce dernier en soit le moins du monde augmentée.

Il est assez curieux de constater que le liquide de Fleig présente les mêmes privilèges vis-à-vis de l'activité rhagiocrine.

On sait que le professeur Renaut, de Lyon, a décrit sous le nom de cellules rhagiocrines des éléments dont la caractéristique était de présenter des vacuoles colorables *in vitro* par le rouge neutre. Le professeur Renaut différencie parmi ces leucocytes des leucocytes à grains rhagiocrines et des leucocytes à grains plasmocrines. Ces grains plasmocrines représentent simplement le halo qui entoure dans les leucocytes les corpuscules englobés¹.

MM. Achard et Ramond reprenant l'étude de la question ont recherché sur les leucocytes du sang et des exsudats l'état de leurs activités rhagio et plasmocrines.

Or les leucocytes du sang se montrent bien moins rhagiocrines dans les milieux artificiels (sérum citraté et non citraté) que dans les milieux organiques. Ici encore le liquide de Fleig se place entre les milieux organiques et inorganiques et plus près des premiers que des seconds, par ses propriétés biologiques.

Les milieux organiques restent cependant pratiquement les seuls vraiment propres à la phagocytose.

1. ACHARD et RAMOND, *C. R. Soc. Biol.*, 19 décembre 1908.

Id., *C. R. Soc. Biol.*, 8 mai 1909.

Nous verrons en traitant du pouvoir leuco-activant des humeurs que, si la valeur phagocytaire du sérum normal reste toujours sensiblement le même, il n'en est pas ainsi pour les autres humeurs et pour les exsudats.

Disons cependant dès maintenant que le pouvoir leuco-activant du plasma est identique à celui du sérum et ne rentre pas par conséquent dans la catégorie des substances qui ne se forment que par l'exsudation du liquide sérique. (On sait que Salimbeni¹ a soutenu qu'il en était ainsi pour la plupart des anticorps et plus spécialement pour les agglutinines.)

Il est, en effet, aisé de faire l'expérience suivante :

On reçoit d'une part 5 centimètres cubes de sang et, le liquide ayant exsudé son sérum, on mélange ce sérum à 5 centimètres cubes de sérum artificiel citraté.

De l'autre, on reçoit d'emblée les 5 centimètres cubes de sang dans les 5 centimètres cubes de sérum citraté. On centrifuge immédiatement et l'on obtient ainsi un liquide qui est un mélange de plasma et de sérum artificiel en proportions identiques à celles du premier mélange de sérum sanguin et de sérum artificiel citraté.

On met alors dans 20 gouttes de ce mélange une goutte d'émulsion de levures et une goutte fine de sang. On laisse à l'étuve à 37°, puis on note les résultats.

	Plasma	Sérum
Expérience n° 1 (1/2 heure).	1,37	1,42
Expérience n° 2 (1 heure).	2,23	2,32

1. SALIMBENI, *Ann. Institut Pasteur*, 1897.

Le pouvoir leuco-activant du plasma est donc identique au pouvoir leuco-activant du sérum et l'on peut supposer que les phénomènes que nous avons constaté *in vitro* se passent également *in vivo*. Nous verrons qu'il y a même de fortes raisons cliniques et expérimentales de penser qu'il en est ainsi.

2° Activité suivant le temps.

L'intensité de la phagocytose est grossièrement proportionnelle au temps pendant lequel les leucocytes sont restés en contact avec l'émulsion des levures. Il ne saurait d'ailleurs être question de proportionnalité vraie. En réalité, la phagocytose se fait rapidement pendant la première demi-heure de l'expérience, mais va se ralentissant par la suite, soit qu'il y ait fatigue leucocytaire, soit qu'il y ait gêne de leur action par leur état de réplétion physique.

Nous avons dans l'expérience suivante laissé agir les mêmes leucocytes pendant des temps progressivement croissants.

	1/2 heure	1 heure	2 heures
Milieu sérique.	1,42	2,32	—
Milieu plasmatique	1,37	2,23	—
Milieu sérique.	0,63	1,08	1,76

3° Activité suivant la température.

Les leucocytes sont peu actifs au-dessous de 20 à 25°. A partir de cette température, l'activité augmente

rapidement, elle est maxima entre 30° et 40°; et voici les chiffres que l'on obtient en mettant 4 pipettes identiques dans des étuves ou des bains-marie de températures diverses :

à 30°.	1,05
à 34°.	1,75
à 37°.	1,65
à 40°.	1,30

On le voit, la marge est assez grande des températures auxquelles les leucocytes restent actifs.

Il est probable que dans le milieu intérieur il en est de même. Nous avons en effet observé fréquemment des malades dont la température rectale atteignait 40°. L'activité de leurs leucocytes abaissée du fait de leur maladie, ainsi que nous le verrons plus loin, n'en était pas moins manifeste; de même chez un prématuré dont la température rectale était de 34°, on obtenait une activité encore relativement satisfaisante (0,60).

4° **Activité suivant la richesse de l'émulsion.**

Dans une certaine mesure, l'activité croît selon la richesse de l'émulsion.

Pour s'en convaincre, il suffit de disposer les mélanges suivants :

Pipette A.

Sérum.	} à à 10 gouttes
Sérum artificiel citraté	
Sang	1 goutte fine
Émulsion de levures.	1 goutte

Pipette B.

Sérum.	}	à 10 gouttes
Sérum artificiel citaté.		
Sang		1 goutte fine
Émulsion de levures		2 gouttes

Pipette C.

Sérum.	}	à 10 gouttes
Sérum citaté		
Sang		1 goutte fine
Émulsion de levures		3 gouttes.

Au bout d'une demi-heure, on étale et l'on énumère. L'intensité de la phagocytose croît avec la richesse de l'émulsion ; mais il est à remarquer que la progression n'est pas aussi rapide que celle de la richesse de l'émulsion. D'autre part, cette progression n'est pas indéfinie. Dans un milieu trop riche en levures, au contraire, la phagocytose se fait moins bien. Il y a donc un point optimum. Celui-ci est surtout réglé par la facilité de lecture de préparation. Nous estimons qu'une émulsion est satisfaisante quand en une demi-heure elle donne une activité leucocytaire normale variant entre 0,8 et 1,2.

§ 2. — **Activité des diverses espèces de leucocytes.****1° Leucocytes normaux.**

On sait que Metchnikoff a distingué parmi les phagocytes deux grandes classes : les microphages, destinés à la phagocytose des bactéries, et les macro-

phages, destinés à éliminer les éléments figurés et les déchets de la phagocytose.

Les polynucléaires constituent le type des cellules microphages, les mononucléaires du sang se rattachent à plus d'un point de vue et spécialement par leur origine aux cellules macrophages de la rate et des organes hématopoiétiques. Tous deux se montrent actifs vis-à-vis des levures de muguet.

Mais il est parmi les leucocytes normaux du sang deux autres espèces de cellules : 1° les lymphocytes ; 2° les leucocytes éosinophiles.

Tous les auteurs ont persisté, après Ehrlich¹ et Jolly², sur les caractères spéciaux de ce genre de cellules, caractères qui les rapprochent des myélocytes que l'on trouve anormalement dans le sang : noyau plus pâle que celui des polynucléaires anphophiles, généralement bilobé, à deux grains égaux, grosses granulations bourrant le corps cellulaire.

Nous avons recherché quelle était à l'état normal l'activité relative de ces divers éléments, prenant comme unité le polynucléaire anphophile ordinaire. Voici les chiffres que nous avons trouvés :

Polynucléaires	1
Grands mononucléaires	0,40
Lymphocytes	extrêmement faible ³
Éosinophiles	0,05 à 0,10.

1. EHRLICH et LAZARUS, *Spec. Path. und Therapie* von H. NOTHNAGEL. Bd. VIII, Vienne, 1898.

2. JOLLY, *Recherches sur la valeur morphologique des variétés de globules blancs*. Thèse Paris, 1898.

3. ACHARD, RAMOND et FOIX, *Activité des cellules éosinophiles*, *C. R. Soc. Biol.*, 24 avril 1909.

On le voit, ces deux derniers groupes de cellules se montrent, au point de vue de la défense de l'organisme contre les éléments, étrangers d'une valeur à peu près nulle; et nous verrons bientôt qu'il en est de même pour les myélocytes que l'on peut anormalement trouver dans le sang au cours des leucémies.

Il nous faut cependant ici établir une distinction entre les diverses sortes de cellules éosinophiles.

Les travaux de MM. Chauffard, Widal et Faure-Beaulieu¹, Burnet² ont montré que les cellules éosinophiles que l'on rencontrait dans les lésions locales (épanchement à cellules éosinophiles, parois du kyste hydatique) semblaient avoir une origine locale et se créaient sur place aux dépens des cellules de la paroi kystique ou des éléments de l'épanchement.

Il nous a été donné d'examiner au point de vue de leur activité les éléments d'un épanchement à polynucléaires éosinophiles.

Il s'agissait d'un brightique ayant un hydrothorax double remontant à un mois environ et dont la formule était au moment de notre examen :

Polynucléaires neutrophiles	7 p. 100
Mononucléaires	26 —
Lymphocytes	26 —
Éosinophiles	41 —

La recherche de l'activité nous a montré une acti-

1. WIDAL et FAURE-BEAULIEU, *Soc. méd. hôp.*, 26 janvier 1909.

2. BURNET, *Eosinophilie pleurale*. Thèse Paris, 1904.

tivité globale assez forte des éléments de l'épanchement, et cette augmentation de l'activité portait principalement sur les cellules éosinophiles dont l'activité était de 1,3, tandis que celle des polynucléaires était de 0,80, l'activité globale des éléments polynucléés étant de 1,19.

Au point de vue de leur valeur phagocytaire, il faut donc établir une démarcation nette entre les éosinophiles normaux du sang à peu près complètement inactifs, et les éosinophiles d'origine très vraisemblablement locale, dont l'activité peut être, dans certains cas du moins, égale à l'activité d'un polynucléaire neutrophile ou même légèrement supérieure.

MM. Nattan-Larrier et Parvu¹, examinant par la méthode opsonique l'activité des cellules éosinophiles du sang, concluent que les cellules éosinophiles, bien que normalement hypoactives, pouvaient dans certains cas suppléer à l'activité des polynucléaires.

On voit combien vis-à-vis de notre méthode cette activité se montre faible. La suppléance nous paraît donc pour le moins hypothétique.

2° Leucocytes pathologiques.

Il en est exactement de même pour les myélocytes que l'on rencontre en grand nombre dans le sang au cours des diverses leucémies.

1. NATTAN-LARRIER et PARVU, *C. R. Soc. Biol.*, 1908.

Nous avons pu examiner à ce point de vue 4 cas de leucémies : 2 cas de leucémie-myélogène, 1 cas de leucémie lymphatique, 1 cas de leucémie aiguë à cellules embryonnaires.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

1° *Leucémie myélogène.*

R., 45 ans, journalier, malade depuis six mois, splénomégalie considérable, pas de ganglions, gros foie.

Numération :

Globules rouges	2.250.000
Globules blancs.	365.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	44
Myélocytes	28
Mononucléaires.	9
Lymphocytes	1
Éosinophiles.	18 dont

45 myélocytes, ce qui porte le nombre total des myélocytes à 43.

Activité :

1° Globale	0,38
2° Polynucléaires	0,80
3° Myélocytes	0,05

2° *Leucémie myélogène.*

M..., 39 ans, ménagère, malade depuis trois mois, fatigue, pâleur, gêne de l'hypocondre gauche. Hémorragies nasales peu importantes. Rate énorme, gros foie, pas de ganglions.

Numération :

Globules rouges.	2.760.000
Globules blancs	196.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	46
Grands mononucléaires	4
Lymphocytes	0
Polynucléaires éosinophiles	2
Myélocytes neutrophiles.	47
Mastzellen	0,3
Hématies nucléées	0,2 p. 100

leucocytes.

Activité :

Globale.	0,38
Polynucléaires	0,80
Myélocytes	Nulle

15 jours après.

Activité :

Globale.	0,32
Polynucléaires	0,70
Myélocytes	Nulle
Pouvoir leuco-activant	0,75 (1 ^{er} examen)
—	0,50 (2 ^e examen)

3^e Leucémie lymphatique.

B..., 50 ans, instituteur, début il y a un an. Adénopathies multiples. Rate perceptible. Bon état général.

Numération :

Globules rouges.	4.200.000
Globules blancs	314.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	13
Mononucléaires	15
Lymphocytes	72

Activité :

Globale	0,12
Polynucléaires	0,60
Lymphocytes.	0,00

4° Leucémie aiguë à cellules embryonnaires.

B..., 47 ans, charpentier, malade depuis un mois, alité depuis trois semaines, fièvre 39 à 40°. Prostration. Sub-délire. Grande pâleur. Pas d'hémorragie sauf petites hémorragies gingivales insignifiantes. Langue rôtie fuligineuse. Pouls petit. Rate à peine perceptible. Foie un peu gros. Pas de ganglions.

Numération :

Globules rouges	600.000
Globules blancs.	52.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	13
Myélocytes neutrophiles.	11
Grands mononucléaires basophiles.	41
Mononucléaires non-basophiles	24
Lymphocytes.	8
Éosinophiles.	0
Hématies nucléées.	0,4 p. 100
	leucocytes.

Activité :

Globale.	0,25
Polynucléaires	1,14
Mononucléaires et myélocytes	0,11
Lymphocytes.	0,00

Les grands éléments basophiles se sont montrés sensiblement inactifs, les quelques levures englobées par

des mononucléaires l'ont été par des mononucléaires normaux¹.

M. Parvu², examinant par la méthode opsonique la valeur des myélocytes dans un cas de leucémie myélogène, conclut de son examen que des myélocytes, tout en ayant une activité diminuée, pouvaient encore suppléer les polynucléaires.

MM. Achard et Feuillie³, examinant vis-à-vis des grains de charbon l'activité d'un cas de leucémie myélogène, avaient d'ailleurs noté auparavant l'affaiblissement du pouvoir leuco-phagocytaire des myélocytes.

L'ensemble des résultats concordants et précis que nous avons obtenu nous permet de poser les conclusions suivantes :

Dans les diverses leucémies, l'activité phagocytaire des éléments néoformés est très sensiblement nulle ; l'activité phagocytaire des éléments normaux est en rapport avec l'état général du malade.

L'effort de l'organisme en vue de sa défense par la pullulation myélocytaire pêche donc par sa base et chaque myélocyte est en soi un élément peut-être dangereux et sûrement inutile.

Nous pouvons ainsi compléter les lois générales qui commandent l'activité leucocytaire en dehors des mo-

1. ACHARD, RAMOND et FOIX, Résistance et activité des globules blancs dans les leucémies. *C. R. Soc. Biol.*, 3 avril 1909.

2. PARVU, Pouvoir phag. des glob. blancs et indice opson. dans la leucémie myélogène. *C. R. Soc. Biol.*, 21 novembre 1908.

3. ACHARD et FEUILLIE, Sur l'activité leucocytaire *C. R. Soc. Biol.*, 11 janvier 1908.

difications cycliques que leur impriment les maladies.

1° *Normalement :*

1° Les leucocytes ont une activité variable suivant leur nature. Le polynucléaire est le leucocyte actif par excellence, le lymphocyte et l'éosinophile sont des éléments à peu près inactifs ;

2° Cette activité est la même, qu'elle s'exerce dans le sérum ou dans le plasma ;

3° Elle augmente avec la durée de la phagocytose, la richesse de l'émulsion en éléments phagocytibles ;

4° La température optima est située entre 30 et 40° avec un maximum de 34 à 37°.

2° *Anormalement :*

1° On peut dans certaines éosinophilies locales trouver des leucocytes éosinophiles actifs. Ce caractère tend donc à confirmer leur création *in situ*, en les séparant nettement des éosinophiles du sang ;

2° Les myélocytes des leucémies myélogènes, les grands éléments basophiles des leucémies embryonnaires, les lymphocytes des leucémies lymphatiques sont à peu près complètement inactifs et ne peuvent en aucun cas suppléer les polynucléaires.

CHAPITRE III

POUVOIR LEUCO-ACTIVANT DES HUMEURS

A l'état normal on peut distinguer deux sortes d'humeurs différant à la fois par leur composition chimique et par leurs fonctions physiologiques ¹.

Les unes, riches en albumine qui leur confère une viscosité spéciale, sont destinées à faciliter les glissements viscéraux (sérosités pleurales, péricardiques, péritonéales, synoviales) ; les autres, pauvres en albumine et formées surtout d'eau salée sont des sérosités de remplissage et de soutien (liquide céphalo-rachidien, liquide vestibulaire, humeur aqueuse).

Les premières se rapprochent plus ou moins par la composition du plasma sanguin qui constitue leur commune origine, car elles sont avant tout des sérosités par transsudat, même lorsqu'une inflammation concomitante vient partiellement les transformer en exsudats.

Les autres sont au contraire totalement différentes

1. ACHARD et FOIX, *C. R. Soc. Biol.*, 5 décembre 1908.

Id., le Pouvoir leuco-activant des sérosités. *C. R. Soc. Biol.*, 12 juin 1909.

du plasma dont les rapproche seul leur point cryoscopique, encore que ce dernier soit assez variable ¹.

A égale distance des deux groupes se trouve le liquide d'œdème analogue par sa nature aux liquides de remplissage (sérosités interstitielles des tissus conjonctifs) et par son origine pathologique aux sérosités par transsudat (transsudation plus ou moins complète du plasma par suite de la stase sanguine), aussi est-il assez pauvre en albumine (3 grammes en moyenne dans les liquides que nous avons examinés), mais toutefois incomparablement plus riche que le liquide céphalo-rachidien ou l'humeur aqueuse qui n'en contiennent que des traces.

Il est également intermédiaire au point de vue du pouvoir leuco-activant entre le groupe des sérosités de glissement qui sont albumineuses et le groupe des sérosités de remplissage qui ne le sont pas.

Aux premières dont le type est le sérum normal appartiennent les pouvoirs leuco-actifs élevés ; aux

1. Sur la concentration et le point cryoscopique des diverses humeurs de l'organisme et particulièrement du liquide céphalo-rachidien : consulter :

ACHARD et LOEPER, *C. R. Soc. Biol.*, 1901.

ACHARD, LOEPER et LAUBRY, Contrib. à l'étude de la concentration moléculaire du liq. céphalo-rachidien. *Arch. de méd. expér.*, juillet 1901.

DIRCKSEN, Thèse de Paris, 1901.

ACHARD et LOEPER, Mécanisme régul. de la composition du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 30 mars 1901.

ARTHUS, *Chimie physiologique*, 1902.

LOEPER, *Mécanisme régul. de la composition du sang*. Th. de Paris, G. Steinheil, 1903.

secondes parmi lesquelles le liquide céphalo-rachidien est la plus importante en pathologie humaine, appartiennent les pouvoirs leuco-activants généralement bas.

1. — Humeurs de remplissage non albumineuses à pouvoir leuco-activant normalement bas.

Normalement, le pouvoir leuco-activant de ce groupe d'humeurs est très peu élevé ; en le calculant par rapport au sérum normal, nous avons obtenu les chiffres suivants :

Humeur aqueuse du chien.

1 ^{re} épreuve	0,08
2 ^e épreuve	0,13
3 ^e épreuve	0,10

Liquide céphalo-rachidien de l'homme.

Sans modification du liquide	Céphalée <i>sine materia</i> . . .	0,10
céphalo-rachidien	Hémiplégie ancienne. . . .	0,13
Id.	Hémiplégie ancienne. . . .	0,16
Id.	Syphilis ancienne.	0,07

Mais dans les cas pathologiques, le pouvoir leuco-activant s'élève et on peut le voir atteindre et même dépasser celui du sérum normal.

Tabes.

Lymphocytose.

(Liquide céphalo-rachidien albumineux) . . . 0,88

Paralysie générale.

Lymphocytose.

(Liquide céphalo-rachidien albumineux) . . . 0,65

Méningite tuberculeuse.

(Liquide céphalo-rachidien albumineux) . . . 0,74

(Cytologie, polynucléaires, 53, lymphocytes, 47).

*Méningite cérébro-spinale.*Liquide céphalo-rachidien très albumineux. Dis-
parition du glucose rachidien. Cytologie, poly-
nucléose pure. Méningocoque de Weichsel-

baum sur lames et en cultures. 1,30

*Méningite cérébro-spinale.*Liquide céphalo-rachidien très albumineux. Dis-
parition du glucose rachidien. Cytologie, poly-
nucléose à peu près pure. Méningocoque de

Weichselbaum sur lames. 1,50

1^{er} examen.2^e examen. 2,043^e examen. 1,40

En dehors des méningites proprement dites, il existe des cas intermédiaires où le pouvoir leuco-acti-
vant s'élève sans atteindre cependant les chiffres pré-
cédents.

A ce groupe nous rattacherons les deux cas sui-
vants :

Syphilis ancienne.

Un peu d'albumine, quelques leucocytes. . . 0,38

Confusion mentale, post-infectieuse.

Malade très déprimée.

(Un peu d'albumine, pas de lymphocytose). . .	0,46
Fracture du crâne avec hémorragie sous-méningée sous-archnoïdienne.	0,47

Le pouvoir leuco-activant du liquide céphalo-rachidien peut d'ailleurs être très supérieur à celui du sérum de la même malade. C'est ainsi que dans nos deux cas de méningite cérébro-spinale, le pouvoir leuco-activant du sérum était notablement au-dessous de la normale. En résumé :

Le liquide céphalo-rachidien a normalement un pouvoir leuco-activant extrêmement faible : 0,12 environ.

Pathologiquement, ce pouvoir leuco-activant s'élève jusqu'à atteindre ou même dépasser celui du sérum sanguin¹.

Il faut donc ou que les substances leuco-activantes pénétrant plus aisément au travers d'une meninge devenue perméable, ou qu'elles soient élaborées sur place, par un mécanisme d'ailleurs inconnu, mais probablement analogue à celui grâce auquel les précipitines peuvent être élaborées *in situ*, ainsi que l'a montré von Dungern. Il y a là un processus de défense locale qui se superpose et s'ajoute au processus de défense générale, et la constatation d'un pouvoir leuco-

1. ACHARD et FOIX, le Pouvoir leuco-activant des humeurs. *C. R. Soc. Biol.*, 5 décembre 1908.

Id., le Pouvoir leuco-activant des sérosités. *C. R. Soc. Biol.*, 12 juin 1909.

activant élevé suffit pour pouvoir affirmer qu'un liquide céphalo-rachidien est de nature pathologique.

Récemment, A. Bohme¹, étudiant par la méthode opsonique le pouvoir leuco-activant des humeurs, est arrivé à des résultats assez exactement superposables aux nôtres. Il a en particulier constaté comme nous que le liquide céphalo-rachidien normalement dépourvu de tout pouvoir leuco-activant était susceptible d'en acquérir à l'état pathologique.

Établissant alors une analogie entre ces variations et celles de l'albumine, absente à l'état normal, présente à l'état pathologique, il conclut que le pouvoir leuco-activant des humeurs est grossièrement proportionnel à leur richesse en albumine. Ainsi formulée, cette proposition n'est pas tout à fait exacte. On peut en effet dans la paralysie générale, la méningite tuberculeuse, la méningite cérébro-spinale, observer ces liquides céphalo-rachidiens ayant un pouvoir leuco-activant sensiblement supérieur à celui du sérum normal ou tout au moins à celui du sérum du malade. Or ce dernier est, quelle que soit l'affection en cause, incomparablement plus riche en albumine que le liquide céphalo-rachidien.

Il n'en est pas moins vrai que les liquides organiques non albumineux sont à peu près dépourvus de pouvoir leuco-activant.

L'on est par conséquent à peu près en droit de dire

1. A. BÖHME, Richesse opsonique des exsudats. *Deutsches Arch. für klin. Med.*, 28 avril 1909.

que la présence de la propriété leuco-activante est liée à la présence de certaines albumines, sans qu'on sache au juste lesquelles, et sans qu'il y ait en rien proportionnalité entre la richesse de l'humeur en substance leuco-activante et sa richesse en albumine.

§ 2. — Humeurs de glissement albumineuses à pouvoir leuco-actif élevé.

Le type de ces humeurs est le sérum sanguin sur le pouvoir leuco-actif duquel nous reviendrons plus loin. Ce pouvoir leuco-actif varie en effet beaucoup suivant les cas de santé du sujet observé, et nous verrons que de ces variations, on peut déduire une loi qui lui confère une importante valeur pronostique.

Parmi les liquides pathologiques, le liquide d'ascite et particulièrement celui d'ascite cirrhotique, est celui qui se rapproche le plus du sérum sanguin normal. Il constitue en effet le type des sérosités de transsudat collectées par stase mécanique.

Son pouvoir leuco-actif se rapproche d'ailleurs de celui du sérum ; voici les chiffres que nous avons obtenus :

L..., cirrhose récente, bon état général.	4,37
C..., cirrhose hypertrophique assez ancienne, polynévrite alcoolique, guérison	4,05
G..., cirrhose, ancienne, état général moyen	4,05
A..., cirrhose ancienne, mauvais état général, ascite irréductible.	0,87

Par contre, dans les cas d'ascite non cirrhotique

(péritonite tuberculeuse, ascite cancéreuse) le pouvoir leuco-activant se montre assez notablement abaissé.

M..., ascite cancéreuse, néoplasme utérin inopérable.	0,85
H..., péritonite tuberculeuse	0,85

Il en est de même des liquides pleuraux qui dans tous les cas ont un pouvoir leuco-activant notablement inférieur à celui des liquides ascitiques.

Voici les chiffres que nous avons obtenus :

C..., pleurésie chronique à éosinophiles. Mal de Bright	0,48
C..., pleurésie tuberculeuse :	
1 ^{er} examen.	0,75
2 ^e examen	0,60
B..., pleurésie tuberculeuse	0,44
D. ., pleurésie séro-fibrineuse à streptocoques chez un phthisique	0,78
X..., hydro-pneumothorax au début.	0,58
Par..., pyo-pneumothorax ancien	0,56
Z..., hydro-thorax brightique	0,96
D..., pleurésie tuberculeuse, avec péritonite, mort en un mois et demi, foie tuberculeux :	
Le 12 août.	0,44
17 —	0,53
20 —	0,21
26 —	0,13
3 septembre.	0,17(mort)

Dans ce dernier cas, on a suivi, parallèlement le pouvoir leuco-activant du sérum sanguin.

Il était :

Le 12 août.	0,72
Le 17 —	0,59
20 —	0,38
26 —	0,21
Le 3 septembre	0,19(mort)

Si l'on compare le pouvoir leuco-activant du sérum à celui de l'épanchement chez cette malade, on voit que chaque examen montre une diminution du pouvoir leuco-activant de l'épanchement par rapport au pouvoir leuco-activant du sérum.

Somme toute, une fois mis à part le chiffre assez élevé donné par l'hydrothorax brightique (0,96) on constate que le pouvoir leuco-activant des liquides pleuraux évolue entre 0,44 et 0,76 très notablement inférieur à celui des liquides ascitiques ou du sérum sanguin normal.

Le liquide d'œdème a lui aussi un pouvoir leuco-activant assez faible ; il se peut cependant que l'ancienneté de l'œdème et l'inflammation chronique qui se développe souvent sur les membres œdématiés, élèvent quelque peu cette valeur.

Œdème cirrhotique :

1 ^{er} examen.	0,38
2 ^e examen	0,56
Œdème cardio-rénal	0,50
Œdème cardiaque	0,62

Quant aux liquides articulaires, nous avons trouvé des valeurs très différentes, faibles pour une arthrite aiguë rhumatismale, forte pour une hydarthrose blen-

norragique qui se rapprochait probablement davantage de la synovie normale.

Hydarthrose blennorragique (polynucléaires, 74 p. 400).	1,60
Arthrite aiguë rhumatismale (polynucléaires, 91 p. 400)	0,36

Enfin la sérosité du pus isolée par centrifugation présente un pouvoir leuco-activant bas.

L..., pus d'érysipèle.	0,44
--------------------------------	------

L'interprétation de ces résultats en apparence complexe nous paraît en réalité assez simple.

Nous avons déjà indiqué que le liquide d'ascite se conduisait sensiblement comme du sérum transsudé.

Il est facile également de voir pourquoi le liquide d'œdème ne possède qu'un pouvoir leuco-activant peu élevé. Le liquide d'œdème se rapproche avant tout du liquide interstitiel normal, sérosité de remplissage composée avant tout d'eau salée ; et ce sont très probablement les conditions pathologiques qui déterminent ou accompagnent sa collection (stase sanguine, infiltration inflammatoire) qui, en permettant la filtration relative des albumines lui donnent un pouvoir leuco-activant intermédiaire à celui des sérosités de remplissage et celui des sérosités de glissement. En résumé, pathogénie double, composition chimique et pouvoir leuco-activant intermédiaire aux deux grandes variétés d'humeurs.

Tout autre nous paraît devoir être l'interprétation

de l'abaissement du pouvoir leuco-activant des liquides pleuraux. Éliminons tout d'abord une première hypothèse, séduisante à première vue, mais que les faits nous ont démontrée inexacte.

On pouvait à priori supposer que le pouvoir leuco-activant du liquide pleural n'est que l'image de celui du sérum et que si l'un est abaissé, c'est parce que l'autre l'est également.

En réalité, il n'en est rien et de l'un à l'autre il n'y a pas concordance. Dans les cas où nous avons examiné parallèlement le pouvoir leuco-activant du sérum et celui du liquide pleural tels que ceux de B... et de D..., nous avons toujours trouvé le pouvoir leuco-activant du liquide inférieur à celui du sérum.

On ne peut davantage invoquer la composition chimique. Le liquide pleural est en effet très riche en albumine et de composition très analogue à celle du liquide ascitique, dont le pouvoir leuco-activant est identique à celui du sérum normal. En réalité, il y a avant tout dans ce liquide un élément inflammatoire qui manque ou se trouve en tout cas bien moins marqué dans le liquide des ascites mécaniques. Les cellules blanches, polynucléaires ou lymphocytes qui y pullulent meurent sur place et leurs déchets s'accumulent progressivement. D'autre part, il est probable que le liquide contient en outre des toxines élaborées par le microbe qui a déterminé la pleurésie et dans l'immense majorité des cas par conséquent par le bacille de Koch.

Il en résulte que le liquide devient rapidement de

plus en plus toxique et partant de moins en moins favorable à la phagocytose.

Ceci cadre avec ce que nous savons aujourd'hui des produits solubles élaborés par les microbes contra-riant la phagocytose. L'on sait que Bail et Weil, Bandi, Wassermann ont décrit sous le nom d'agres-sines des substances solubles élaborées par les micro-bes dans leurs milieux de culture et qui, à dose infini-tésimale, diminuent considérablement l'activité des leucocytes¹.

Il est logique de supposer que ce qui se passe *in vitro* se passe également *in vivo*, et qu'il existe dans les épanchements pleuraux des produits microbiens solubles que l'on peut si l'on veut appeler agressines et qui gênent la phagocytose.

Cette interprétation nous paraît nettement confir-mée par l'examen attentif des faits.

En effet :

1° Parmi les pleurésies, celles où nous avons ren-contré le pouvoir leuco-activant le moins élevé sont les pleurésies les plus anciennes et par conséquent celles où les déchets cellulaires et microbiens sont théori-quement les plus nombreux, par exemple, notre cas de

1. Sur les agressines, consulter :

BAIL et WEIL, *Bakt. Agress. und bakt. Extracte. Bakt. parasit. und infect. Krankheiten*, XLII, 1906, pp. 437 et 546.

BANDI, *Bakt. paras. und infect. Krankheiten*, XLII, 1906, p. 448.

WASSERMANN, *Bakt. paras. und infect. Krankheiten*, XLIII, 1907.

SAUERBECK, *Zeitschrift für Hygiene*, LVI, 1907.

TCHISTOWITCH et YOUREVITCH, *Ann. Inst. Pasteur*, 1908, p. 111.

pleurésie chronique à éosinophiles, le cas de pyothorax chronique tuberculeux de Par..., la pleurésie tuberculeuse ancienne de B..., de même une pleurésie examinée à deux reprises différentes nous a donné un pouvoir leuco-activant moins élevé la deuxième fois que la première ; or en même temps l'état général de la malade était amélioré et le pouvoir leuco-activant du sérum était resté stationnaire.

2° Parmi les ascites, nous en avons trouvé trois de pouvoir leuco-activant égal ou supérieur à la normale et trois dont le pouvoir leuco-activant était abaissé. Dans les trois premiers cas il s'agissait de cirrhotiques, dont l'état général était relativement satisfaisant. Le pouvoir leuco-activant de leur sérum était identique à celui de leur ascite.

Des trois derniers, le premier a trait à un vieux cirrhotique affaibli dont le sérum avait un pouvoir leuco-activant de 0,80; son ascite a donné 0,87, ce qui rentre dans la règle.

Les deux autres ont trait l'une à une péritonite tuberculeuse, l'autre à une ascite néoplasique qui toutes deux ont donné 0,85. Il est vraisemblable d'admettre que ce sont les mêmes éléments de toxicité qui, dans les péritonites comme dans les pleurésies tuberculeuses abaissent le pouvoir leuco-activant.

3° Dans la sérosité du pus où les déchets toxiques, cellulaires ou microbiens, sont à leur maximum, le pouvoir leuco-activant se montre également très bas.

En résumé, deux facteurs principaux déterminent les variations du pouvoir leuco-activant des humeurs:

1° Leur richesse en substances organiques qui permet de les classer en : sérosités de glissement, sérosités de remplissage, et sérosités intermédiaires.

Les premières sont favorables, les secondes défavorables à la phagocytose, mais peuvent pathologiquement devenir favorables.

Il en résulte qu'un liquide céphalo-rachidien à pouvoir leuco-activant élevé est toujours un liquide pathologique.

2° Leur toxicité, et, à ce point de vue, les ascites sont les moins toxiques, la sérosité du pus l'étant au contraire à un degré très élevé. Les pleurésies, et particulièrement les pleurésies chroniques, occupent un rang intermédiaire, cette toxicité a très probablement une double origine : déchets cellulaires et déchets microbiens.

CHAPITRE IV

ACTIVITÉ DES CELLULES D'EXSUDAT

L'on conçoit, à priori, que les leucocytes, du fait de leur séjour dans un exsudat pathologique, doivent acquérir des caractères spéciaux au point de vue de leur activité dynamique comme à celui de leur aspect morphologique.

Ils s'y trouvent en effet en pleine lutte antimicrobienne, et si l'on peut à la vérité supposer que leur activité se trouve de ce fait augmentée, il est évident d'autre part qu'ils y subissent des altérations de plusieurs ordres :

Altérations d'ordre toxique du fait de la toxicité plus ou moins marquée de l'exsudat.

Altérations de sénescence par suite de leur séjour prolongé dans une poche plus ou moins perméable.

Leur activité est donc très intéressante à étudier, mais cette étude est rendue difficile par la grande variabilité de la formule cytologique.

Dans les exsudats en effet, les cellules restent à peu de chose près ce qu'elles sont dans le sang, le lymphocyte inactif, le polynucléaire très actif, le mononucléaire d'activité moyenne.

Il devient ainsi très malaisé d'interpréter le chiffre exprimant l'activité globale moyenne des cellules d'un exsudat, ou plutôt, ce chiffre se trouve être fonction de la formule cytologique au moins autant que des variations de l'activité comparée de ses éléments.

En réalité il faut étudier séparément tout d'abord l'activité *globale* des cellules de l'exsudat, ensuite l'activité *particulière* de chaque espèce de cellules.

Nous en distinguerons ainsi six classes principales :

Le lymphocyte ;

Le polynucléaire ;

L'éosinophile ;

La cellule endothéliale ;

Le mononucléaire du sang

dont l'individualité n'est pas douteuse.

A ces cinq classes, il nous semble nécessaire d'ajouter une classe spéciale, formée de grands éléments uni-nucléés, à contours irréguliers, à noyau plus ou moins exactement central, à protoplasma très abondant, d'origine assez probablement endothéliale, mais bien différents cependant des cellules endothéliales ordinaires, à contours sensiblement arrondis ou polyédriques, à gros noyau central, souvent agminées en placards.

Ces grands éléments uni-nucléés diffèrent encore plus des cellules endothéliales des placards par leur activité relativement considérable, ils sont rarement assez nombreux pour justifier une numération spéciale ; nous en avons pourtant rencontré un grand

nombre dans deux ascites sanglantes d'origine néoplasique où ils jouaient le rôle d'hémato-macrophages.

Ce sont d'ailleurs très vraisemblablement les mêmes éléments que Sabrazès et Muratet¹ ont appelé de ce nom, et, que Froin² a retrouvés au cours des hémorragies méningées. Ils n'ont rien de la cellule cancéreuse, malgré les vacuoles qu'ils renferment souvent, restes de la digestion d'un globule rouge ou d'un polynucléaire.

On les rencontre d'ailleurs également dans les épanchements expérimentaux que l'on peut provoquer par injection intrapéritonéale d'hématies d'espèces étrangères ou de bouillons microbiens, d'Eberth par exemple. Ils ont détruit les globules rouges et les polynucléaires morts dont ils renferment encore les débris.

La fonction macrophagique nous paraît donc leur caractéristique, et pour cette raison nous les appellerons *grands macrophages d'exsudat*.

Nous avons dit que leur activité les isolait nettement des cellules endothéliales banales. Nous ne croyons pas davantage qu'ils soient les homologues des mononucléaires du sang. Ceux-ci ne possèdent en effet qu'à un médiocre degré la fonction macrophagique, ainsi qu'il est aisé de le voir par l'expérience suivante :

On inactive par chauffage à 56° du sérum humain normal et l'on y introduit des globules rouges de lapin. L'hémolyse, qui se produirait si le sérum n'avait pas été chauffé, n'a pas lieu. Les globules cependant res-

1. SABRAZES et MURATET, *Soc. Biol.*, 4 juillet 1904.

2. FROIN, Th. Paris, 1904, p. 140.

tent sensibilisés, et si à ce moment l'on introduit des leucocytes humains, ceux-ci phagocytent les globules de lapin. Or cette phagocytose est surtout faite par les polynucléaires que l'on voit sur les préparations gonflés et déformés par les globules rouges, beaucoup plus que les mononucléaires. Ceux-ci se montrent donc médiocres macrophages au contraire des macrophages d'exsudat.

Nous concluons donc, en dehors de toute théorie sur l'ontogénie des éléments blancs mononucléés, que les grands macrophages d'exsudat se montrent physiologiquement les homologues des autres macrophages, particulièrement de ceux de la rate, et sont, à cet état du moins de leur développement, complètement distincts tant des mononucléaires du sang que des cellules endothéliales.

Étudions maintenant dans chacune des sérosités pathologiques l'activité de ces différents éléments.

Parmi les *liquides pleuraux*, il faut distinguer plusieurs types :

La pleurésie lymphocytaire tuberculeuse ;

La pleurésie à polynucléaires d'étiologie variable ;

L'hydrothorax à cellules endothéliales.

En outre, nous avons examiné l'activité phagocytaire des éléments d'une pleurésie à éosinophiles.

Dans la pleurésie tuberculeuse lymphocytaire, l'activité des lymphocytes est nulle; les polynucléaires, difficiles à numérer parce que peu nombreux, ont une activité voisine de la normale.

Dans les pleurésies à polynucléaires la nature et l'an-

cienneté de l'épanchement ont une importance considérable. C'est ainsi que dans une pleurésie séreuse à polynucléaires accompagnant un pneumothorax tuberculeux au début, et répondant par conséquent à la phase de polynucléose de la pleuro-tuberculose, l'activité des polynucléaires était voisine de la normale (0,81). Au contraire, dans un pyothorax chronique tuberculeux avec liquide séro-purulent ne contenant pas de microbes d'infection secondaire décelable sur les lames, l'activité n'était plus que de 0,50. Enfin, dans deux pleurésies purulentes, l'une méta-pneumonique à pneumocoques, l'autre à streptocoques paratuberculeuse, l'activité s'abaissait à 0,18 (pleurésie pneumococcique, et 0,16 (pleurésie streptococcique).

Cet abaissement considérable est aisément justifié par ce que nous verrons plus loin de l'activité des polynucléaires du pus.

Dans un cas d'hydrothorax, les cellules endothéliales se montraient peu actives (0,15) et les polynucléaires présentaient une activité proche de la normale (0,83). Ceci cadre bien avec ce que nous verrons de la faible activité normale des éléments endothéliaux des liquides ascitiques.

Enfin, nous avons déjà dit, à propos de l'activité générale des diverses sortes de leucocytes, que dans le cas de pleurésie à polynucléaires et à éosinophiles que nous avons examinés, l'activité de ces éléments était supérieure à la normale (1,30), l'activité globale des polynucléaires étant de 1,19 et celle des polynucléaires non éosinophiles étant de 0,80 seulement. Cette hyper-

activité contraste avec l'inactivité habituelle des éosinophiles du sang, confirmant ainsi ce que nous savons de l'origine différente de ces deux sortes d'éléments et de la création *in situ* des éosinophiles d'exsudat¹.

Dans les *liquides ascitiques*, la formule est généralement complexe, et se prête mal à la délimitation de types nettement définis.

D'une façon générale, l'activité des polynucléaires se rapproche de la normale. Nous l'avons trouvée normale dans deux cas, abaissée dans un troisième (ascite cirrhotique, 0,70), élevée dans un quatrième (ascite sanglante ayant pour origine un néoplasme ovarien, pas d'éléments néo-formés dans le liquide) où elle atteignait 1,7.

Les lymphocytes sont inactifs.

Les éléments endothéliaux ont une activité peu élevée évoluant de 0,05 à 0,20. Il en est de même des mononucléaires de type analogue aux mononucléaires du sang.

Mais nous avons rencontré, dans nos deux cas d'ascite néoplasique, des grands éléments mononucléés ayant macrophagé des globules rouges. Leur activité était très élevée (2,10) et les séparait complètement des éléments endothéliaux arrondis ordinaires. Ils n'avaient d'ailleurs rien des cellules néoplasiques et se rattachent très vraisemblablement, comme nous l'avons dit plus

1. ACHARD, RAMOND et FOIX, Sur l'activité des cellules et éosinophiles. *C. R. Soc. Biol.*, 24 avril 1909 ; ACHARD et RAMOND, *Bull. et mém. Soc. méd. hôp.* 1909.

haut, aux hémato-macrophages de Sabrazès et Muratet, retrouvés par Froin dans les hémorragies méningées.

Quant à l'activité globale, elle dépend avant tout de la formule leucocytaire, elle est en général peu élevée, vu la prédominance des éléments peu ou pas actifs (éléments endothéliaux, lymphocytes). Elle était au contraire très élevée dans le cas d'ascite néoplasique, riche en polynucléaires et en macrophages d'exsudat.

Dans les *méningites*, l'activité leucocytaire varie selon le stade de la maladie. Diminuée dès le début, elle suit à partir de ce moment une marche dégressive dont les oscillations répondent sensiblement aux oscillations de l'activité des leucocytes du sang.

Enfant. méningite cérébro-spinale.	0,50
X..., méningite bactérienne post-opératoire	0,65
L..., méningite cérébro-spinale épidémique :	
Le 17 mai	0,74
Le 22 —	0,24
Le 24 —	0,45
Le 30	0,70
Le 18 juin	0,30
C..., Méningite cérébro-spinale épidémique :	
Le 6 avril	0,85
Le 7 —	0,85
Le 9 —	1,00
Le 10 —	0,50
Le 15 —	0,50
Le 21 —	0,40
Le 2 mai.	0,12
Mort le 4 mai.	

Dans un cas de paralysie générale avec ictus fébrile, l'activité des lymphocytes était nulle et celle des poly-

nucléaires égale à la normale. Une injection de collargol intra-rachidienne produisit une polynucléose considérable; mais ces polynucléaires, d'ailleurs très abîmés d'aspect, se montraient fort peu actifs (0,17 au lieu de 1,00) avant l'injection.

Les liquides articulaires nous ont donné deux résultats très différents. Dans un cas de rhumatisme articulaire aigu, le liquide très riche en polynucléaires se montrait d'activité très diminuée. Dans un cas d'hydarthrose blennorragique, les polynucléaires de l'épanchement (épanchement séreux) avaient une activité presque normale (0,82).

Enfin les leucocytes des *suppurations* ont une activité très basse.

Cet abaissement atteignait son maximum dans un cas de blennorragie où l'activité était de 0,02. Un panaris au contraire donnait 0,60. Le pus d'un abcès froid sacré était intermédiaire entre 0,21 et 0,26 en deux examens successifs. Après une injection d'éther iodoformé, l'activité des leucocytes de l'abcès se releva jusqu'à 0,71.

Les éléments anciens, pour la plupart morts ou frappés de sénescence, avaient donc fait place à des polynucléaires jeunes, de vitalité supérieure bien qu'encore inférieure à la normale. Ce renouvellement concourt d'ailleurs peut-être aux bons effets du traitement par injections modificatrices.

De cette étude de l'activité des cellules d'exsudat, il est possible de dégager quelques conclusions générales:

1° Dans les épanchements séreux, les lymphocytes sont inactifs comme dans le sang, les cellules endothéliales sont peu actives, les polynucléaires d'une activité à peu près normale;

2° Dans les épanchements purulents, les polynucléaires sont d'une activité très diminuée, diminution qui cadre avec la diminution de vitalité que décèle la méthode en rouge neutre d'Achard et Ramond;

3° L'activité générale d'un exsudat n'est donc nullement proportionnelle à sa richesse en polynucléaires; la qualité des leucocytes est ici au moins aussi importante que leur abondance.

Nous avons résumé en un tableau l'ensemble de nos résultats.

MALADIES	Activité globale.	Activité des polynucléoses.	Activité des lymphocytes.	Act. mono-cellulaire endothéliales.	Activité grandes cellules.	Activité éosinophile.	FORMULE LEUCOCYTAIRE
1° Pleurésies :							
Bar..., Pl. tuberculeuse..	0,04	1,1	0,00	0,20	"	"	Lymphocytes..... 62 Mononucléaires... 12 Polynucléaires... 6
Dor..., Pl. tuberculeuse...	0,11	"	0,00	"	"	"	Lymphocytose presque exclusive.
Par..., Pyopneumothorax tuberculeux.....	0,59	0,59	"	"	"	"	Polynucléose 100 p. 100.
X..., Pleurésie purulente à streptocoques chez un tuberculeux	0,16	0,10	"	"	"	"	Polynucléaires... 97 Mononucléaires... 4 Lymphocytes..... 2
D..., Pleurésie purulente à streptocoques.....	0,16	0,18	"	"	"	"	Polynucléaires... 100 p. 100
Lep..., Pneumothorax tuberculeux.....	0,80	0,81	"	"	"	"	Polynucléaires... 85 Mononucléaires... 12 Lymphocytes..... 2
Gue..., Pleurésie brightique à éosinophiles.....	1,19	0,78	"	"	"	1,05	Poly. neutr..... 7 Mononucléaires... 26 Lymphocytaires... 25 Eosinophiles..... 41
2° Ascites :							
Lot..., Cirrhose de Laënnec.....	0,14	1,	0,00	0,08	"	"	Cell. endothél.... 95 Polynucléaires... 3 Lymphocytes..... 2
Ch..., Cirrhose de Laënnec.....	0,20	0,70	0,00	0,15	"	"	Cell. endoth..... 74 Polynucléaires... 18 Lymphocytes..... 8
Mes..., Ascite néoplasique.	1,05	1,50	0,00	"	2,10	"	Macrophages d'exsudat..... 68 Polynucléaires... 16 Lymphocytes..... 12 Eosinophiles..... 4
3° Méningites :							
Chev..., Méningite cérébro-spinale épidémique.	"	0,85	"	"	"	"	Polynucléaires... 91 Mononucléaires... 5 Lymphocytes..... 4
Le 6 avril.....	"	0,85	"	"	"	"	

MALADIES	Activité globale.	Activité des polynucléoses.	Activité des lymphocytes.	Act. mono.-cellulaire endothéliales.	Activité grandes cellules.	Activité éosinophile.	FORMULE LEUCOCYTAIRE
Le 7 avril	»	0,85	»	»	»	»	Polynucléaires... 91
9 —	»	1,	»	»	»	»	Mononucléaires.. 5
10 —	»	0,50	»	»	»	»	Lymphocytes..... 4
15 —	»	0,40	»	»	»	»	
21 —	»	0,40	»	»	»	»	
2 mai	»	0,13	»	»	»	»	
Mort le 4 mai.							
Le j..., Méningite cérébro-spinale épidémique.							
Le 17 mai	»	0,74	»	»	»	»	Polynucléaires... 95 p. 100
22 —	»	0,24	»	»	»	»	
24 —	»	0,45	»	»	»	»	
30 —	»	0,73	»	»	»	»	
18 juin.....	»	0,30	»	»	»	»	
Mort le 25 juin.							
Enf..., Méningite cérébro-spinale	»	0,85	»	»	»	»	Polynucléaires..... 85 p. 100
S..., Méningite bactérienne.	»	0,60	»	»	»	»	Polynucléose.
J..., Paralyse générale, 16 novembre.....	0,1	1,	0,00	»	»	»	Lymphocytes..... 82
							Polynucléaires... 12
							Mononucléaires... 6
18 novembre.....	0,2	1,17	0,00	»	»	»	Lymphocytes..... 74
							Polynucléaires... 19
							Mononucléaires.. 7
Injection de collargol intra-rachidienne (5 cmc.).							
20 novembre.....	0,28	0,31	0,00	»	»	»	Polynucléaires... 82
							Lymphocytes..... 16
							Mononucléaires.. 2
4° Arthrites :							
Pa..., Rhumatisme articulaire aigu.....	»	0,14	»	»	»	»	Polynucléaires.
X..., Hydrarthrose blennorragique	»	0,92	»	»	0,27	»	Polynucléaires... 71
							Mononucléaires.. 19
							Lymphocytes..... 10
5° Suppurations :							
Ga..., Panaris	»	0,60	»	»	»	»	Polynucléaires... 100 p. 100
L..., Blennorrhagie.....	»	0,02	»	»	»	»	Polynucléaires... 100 p. 100
R..., Absès froid sacré...	»	0,21	»	»	»	»	Polynucléose.
Deuxième examen.....	»	0,26	»	»	»	»	
Injection d'éther iodoformé après l'injection.....	»	0,71	»	»	»	»	

CHAPITRE V

ACTIVITÉ ET POUVOIR LEUCO-ACTIVANT AU COURS DES INFECTIONS HUMAINES ¹

A l'état normal, l'activité leucocytaire et le pouvoir leuco-activant du sérum restent fixes ou ne subissent que des oscillations insignifiantes. Même chez les malades (cirrhotiques, brightiques, diabétiques), tant que n'intervient pas une complication infectieuse ou que l'état général n'est pas très profondément touché, les deux propriétés leucocytaires subsistent à peu près intactes. Rarement l'on voit l'une d'elles tomber au-dessous de 0,80.

Mais, au cours des infections, surtout des infections aiguës ou des accidents aigus des affections chroniques, interviennent au contraire des modifications profondes.

Nous avons pu par notre technique des levures formulées suivre ces modifications et constater qu'elles évoluent suivant un cycle constant.

Ce cycle est d'ailleurs très analogue pour l'activité leucocytaire et pour le pouvoir leuco-activant du sérum.

1. ACHARD et FOIX, l'Activité leucocytaire et l'évolution clinique : leuco-pronostic. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 16 juillet 1904.

Cependant les deux propriétés, humorale et cellulaire, ne dépendent pas tout à fait l'une de l'autre et peuvent même parfois être complètement dissociées. Mais, dans la règle, il y a de l'une à l'autre parallélisme presque absolu, aussi a-t-on tout avantage à mener leur étude de fond. Nous étudierons tout d'abord leur évolution dans la plupart des affections aiguës et chroniques et nous déterminerons ensuite les lois générales qui se dégagent de cette étude.

Fièvre typhoïde.

La fièvre typhoïde, type des maladies cycliques, fournit des courbes très régulières.

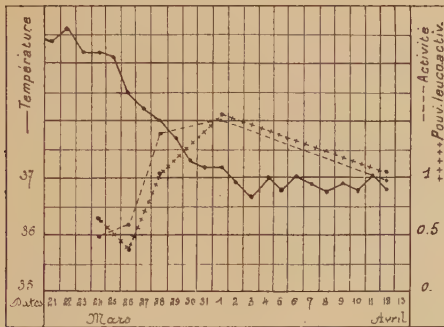
Nous en avons suivi 8 cas, 5 favorables, 2 mortels et une forme à rechute suivie de guérison.

1° Cas favorable.

Obs. 1. — K..., Eugénie, âgée de 20 ans, entre au deuxième jour d'une fièvre typhoïde régulière. Taches rosées le dixième jour. Grosse rate, séro-diagnostic positif au centième. La température moyenne se maintient entre 39 et 40°. Érythème scarlatiniforme le douzième jour.

Jours de la maladie	Température moyenne	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
24 ^e jour.	39°,2	0,30	0,65
26 ^e jour (début de la période de déclin) .	38°,5	0,60	0,40
28 ^e jour	38°,0	1,40	1,10

32 ^e jour (apyrexie) .	37°,2	1,50	1,60
43 ^e jour (14 ^e jour de la convalescence) . .	36°,8	0,95	1,05



GRAPHIQUE 1. — K..., Eugénie.

Obs. 2. — P..., Léontine, âgée de 25 ans, entre au sixième jour d'une fièvre typhoïde, grosse rate, séro-diagnostic positif au 50^e le septième jour. Taches rosées le huitième. Marche

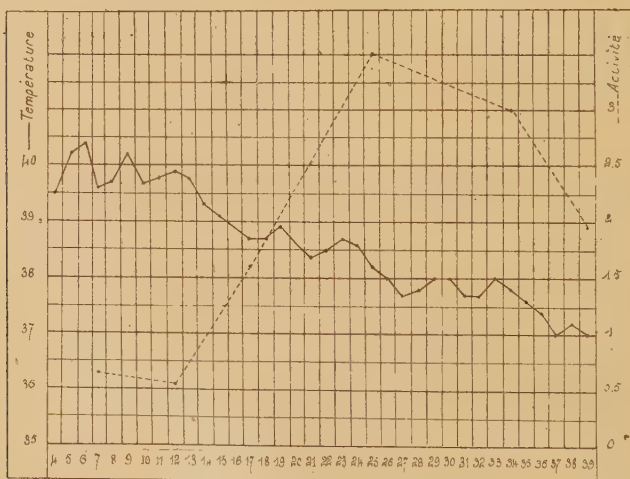


GRAPHIQUE 2. — P..., Léontine.

régulière. Convalescence bonne. La malade sort le quarantième jour; elle revient un mois après se faire examiner à nouveau.

Jours de la maladie	Température moyenne	Activité leucocytaire
6 ^e jour	39°,9	0,47
11 ^e —	39°,2	0,42
14 ^e —	39°,0	0,36
17 ^e —	39°,0	0,33
21 ^e — (période de déclin).	38°,5	0,41
25 ^e —	37°,5	1,44
30 ^e — (apyrexie)	37°,2	1,96
40 ^e — (10 ^e jour de l'apyrexie).	37°,0	1,60
73 ^e — (43 ^e jour de l'apyrexie).	37°,0	1,10

Obs. 3. — C..., Marie, 26 ans, entre au quatrième jour d'une fièvre typhoïde, météorisme, grosse rate, taches rosées le neuvième jour. Séro-diagnostic positif au 50^e le septième jour.



GRAPHIQUE 3. — C..., Marie.

La température moyenne oscille autour de 40°, elle commence à s'abaisser à partir du quatorzième jour, mais d'une façon très

lenté ; l'état général est très bon, mais la malade éprouve une douleur splénique persistante, l'apyrexie n'est complète qu'au trente-septième jour.

Jours de la maladie	Température moyenne	Activité leucocytaire
7 ^e jour (période d'état) . . .	39°,6	0,60
12 ^e —	39°,9	0,54
17 ^e — (période de déclin) . . .	38°,7	1,66
27 ^e —	38°,6	4,00
34 ^e —	37°,8	3,02
39 ^e — (3 ^e jour de la conva- lescence)	37°,0	1,90

Obs. 4. — S..., Marguerite, âgée de 18 ans, entrée au quatrième jour d'une fièvre typhoïde. Taches rosées. Splénomégalie. Séro-



GRAPHIQUE 4. — St..., Marguerite

diagnostic positif au 50°. La température oscille autour de 39°. Pas de diarrhée. L'état général s'améliore rapidement.

Jours de la maladie	Température moyenne	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
41 ^e jour (début de la période de déclin)	38°,8	—	0,70
42 ^e jour.	38°,4	0,64	—
46 ^e —	37°,4	0,64	2,60
48 ^e — (apyrexie)	37°,2	1,07	—
49 ^e —	37°,3	—	1,80
21 ^e —	37°,2	0,98	—

Obs. 5. — V..., 25 ans, entre au dixième jour d'une fièvre typhoïde, grosse rate, taches rosées, séro-diagnostic positif au 50^e. Température entre 39 et 40°, constipation, état général assez bon.

Jours de la maladie	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
48 juin (15 ^e jour)	0,40	0,55
23 — (20 ^e —)	0,50	0,95
26 — (23 ^e —)	0,62	0,57
6 juillet (période de déclin)	1,04	0,92

Le malade part sur sa demande avant d'être complètement guéri.

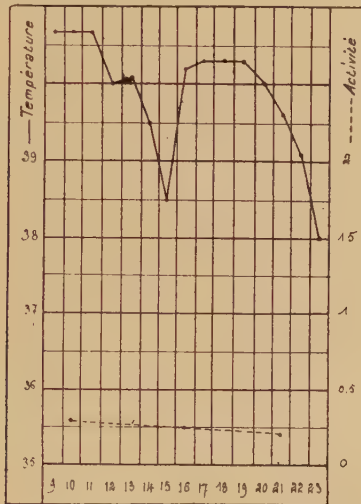
2° Cas mortels.

Obs. 6. — L..., Thérèse, âgée de 22 ans, entre à l'hôpital au huitième jour d'une fièvre ataxo-arythmique. La température moyenne malgré les bains reste au-dessus de 40°. Broncho-pneumonie à droite Rétention d'urine ; un cathétérisme évacuateur donne issue à 2 litres d'urine.

La température moyenne tombe à 38°,5 pour se relever aussitôt au-dessus de 40°.

Le dix-neuvième jour, la température commence à s'abaisser

progressivement, le cœur faiblit et la malade meurt le vingt-deuxième jour. A l'autopsie, plaques de Peyer profondément ulcérées. Broncho-pneumonie.



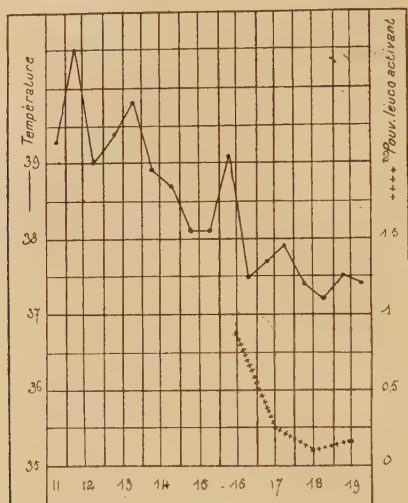
GRAPHIQUE 5. — L..., Thérèse.

Jours de la maladie	Température moyenne	Activité leucocytaire
9 ^e jour	40°,7	0,27
15 ^e —	40°,2	0,23
20 ^e — (2 jours avant la mort)	39°,6	0,20

Obs. 7. — B..., Marie, âgée de 53 ans, entrée à l'hôpital avec des signes de broncho-pneumonie. Malade depuis 1 mois environ, mais alitée depuis 5 jours seulement. La température oscille autour de 40°, puis descend graduellement.

Le sixième jour après son entrée, la température remonte brusquement le soir à 39°, une hémorragie intestinale profuse se produit et la température redescend à 37°,3. On pense alors à la *fièvre typhoïde*, et la séro-agglutination est recherchée avec

un résultat positif au 50°. L'adynamie s'accuse le lendemain et la malade meurt le surlendemain de l'hémorragie. A l'autopsie, l'existence de la fièvre typhoïde est vérifiée par la constatation de plaques de Peyer, ulcérées profondément.



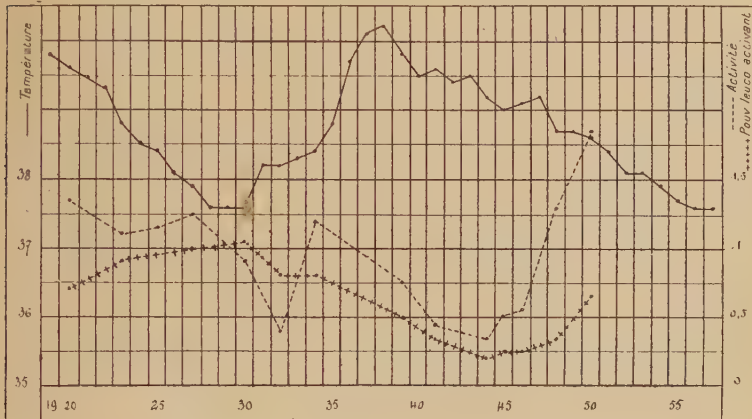
GRAPHIQUE 6. — B..., Marie.

Jours de la maladie	Température moyenne	Pouvoir leuco-activant
6 ^e jour après l'entrée. . .	38°,2	0,85
7 ^e — (hémorragie intestinale)	37°,6	0,38
8 ^e —	37°,7	0,20
9 ^e — (quelques heures avant la mort). . .	37°,4	0,24

3° Forme à rechute

Obs. 8. — T..., Pauline, 25 ans, entre le 22 septembre au vingtième jour d'une fièvre typhoïde. Grosse rate, taches rosées, météorisme, constipation, gargouillement de la fosse iliaque

droite, abattement modéré. Langue sèche, mais pouls bien frappé. Amélioration rapide le 1^{er} octobre (27^e jour). La malade paraît entrer en convalescence. Rechute à partir du 5 octobre. Hémorragie intestinale le 8 octobre (à noter le relèvement passager de l'activité à la suite de cette hémorragie, voir R..., ic-



GRAPHIQUE 7. — T..., Pauline.

tière grave). A la suite de cette hémorragie, état général extrêmement grave avec adynamie profonde et délire. Le 15 octobre (42^e jour), la malade paraît perdue. Elle s'améliore progressivement à partir du quarante-huitième jour. Point de périostite prolongeant la convalescence. Malade très affaiblie.

Jours de la maladie	Activité	Pouvoir leuco-activant
24 septembre	1,33	0,71
26 —	1,32	»
27 —	1,10	0,91
29 —	1,12	1,01
1 ^{er} octobre	1,28	1,06
4 —	0,91	0,82
6 —	0,40	0,80
8 — (hémorragie intesti- nale	1,19	0,49

Jours de la maladie	Activité	Pouvoir leuco-activant
13 octobre	0,76	0,36
15 —	0,46	0,19
18 —	0,38	0,22
20 —	0,50	0,27
21 —	0,53	0,35
23 —	1,33	0,44
25 —	4,82	0,63

La malade sort guérie le 5 novembre.

Le simple examen de ces courbes et du schéma qui les accompagne montre mieux que tout commentaire l'évolution des deux propriétés leucocytaires (activité leucocytaire et pouvoir leuco-activant du sérum) au cours de la fièvre typhoïde.

Activité et pouvoir leuco-activant s'abaissent parallèlement au cours de la période d'état. Ils se relèvent au moment de la guérison.

Ce relèvement coïncide avec la période critique, il peut suivre ou précéder la baisse de la température, il survient toujours avant la défervescence complète, il peut survenir avant que celle-ci soit esquissée, comme dans le cas de Ch..., Marie (Obs. 3). Il permet alors de prévoir la guérison.

Ce relèvement dépasse largement la normale, pouvant atteindre jusqu'à 3,5.

A partir de ce moment et pendant toute la convalescence, l'activité et le pouvoir leuco-activant redescendent lentement à la normale qu'ils atteignent au bout d'un temps plus ou moins long.

La crise de l'activité et celle du pouvoir leuco-activant sont généralement synchrones ; nous verrons en

étudiant leur évolution au cours de la pneumonie que lorsqu'il y a dissociation, c'est très fréquemment l'activité qui remonte la première. Ceci démontre que l'activité plus ou moins grande du leucocyte ne correspond pas *in vivo* à une sorte de sensibilisation plus ou moins favorable par le plasma, mais constitue un phénomène de vitalité cellulaire indépendant au moins en partie du milieu humoral.

Dans les cas mortels, le relèvement est remplacé par une chute progressive. Souvent l'activité est d'emblée très abaissée (cas Lev...). Nous verrons plus loin à partir de quel chiffre l'abaissement peut être considéré comme un signe fatal.

Enfin, le cas de fièvre typhoïde à rechute nous paraît particulièrement intéressant, par les quelques considérations spéciales qu'il comporte.

On y notera tout d'abord l'existence d'une crise favorable, nettement esquissée, puis bientôt avortée.

Cette crise est remplacée par une chute progressive au cours de laquelle le pouvoir leuco-activant devient extrêmement bas (0,19). Ce chiffre est le seul chiffre inférieur à 0,25 que nous ayons observé en dehors des cas mortels. Il traduit l'état d'adynamie profonde que détermine une infection aussi grave et aussi longtemps prolongée.

Enfin, le relèvement terminal très marqué pour l'activité se fait moins bien pour le pouvoir leuco-activant où il n'atteint même pas la normale.

Il est probable qu'après une lutte aussi rude, l'organisme est long à se remettre ; et l'atténuation du relè-

vement terminal du pouvoir leuco-activant nous paraît comporter ainsi sa signification pronostique spéciale.

Pneumonie.

L'évolution des deux fonctions leucocytaires est, au cours de la pneumonie, sensiblement superposable à ce qu'elle est au cours de la fièvre typhoïde. Ici cependant, les périodes sont plus brèves, la crise plus brutale, le retour à la normale se fait aussi plus brusquement.

Nous en avons suivi 13 cas :

7 favorables ;

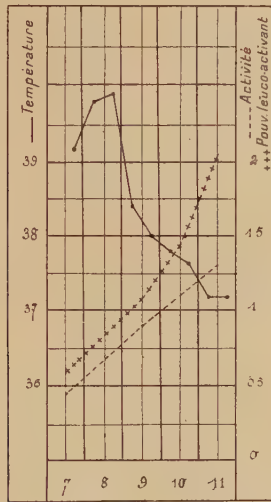
5 mortels ;

1 cas irrégulier avec incidents multiples et finalement guérison.

1^o Cas favorables.

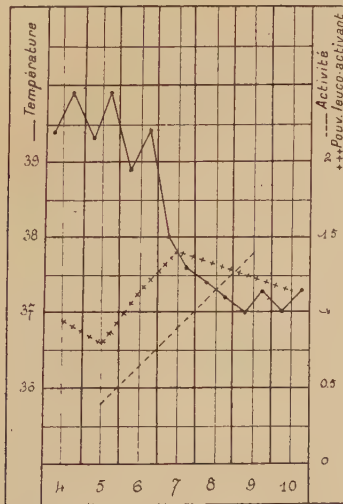
Obs. 1. — H..., âgé de 32 ans, entre au septième jour de sa maladie, foyer de pneumonie (souffle tubaire, râles crépitants et sous-crépitanants à la base droite).

Jours de maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
7 ^e jour (période d'état) . .	39 ^o ,2	0,48	0,55
9 ^e — (début de défervescence)	38 ^o	0,96	1,10
11 ^e — (apyrexie)	37 ^o ,2	1,25	2,10



GRAPHIQUE 8. — H...

Obs. 2. — B... entre au troisième jour de la maladie. Foyer de pneumonie à la partie moyenne du poumon gauche.



GRAPHIQUE 9. — B...

jours de la maladie	Température moyenne	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
3 ^e jour (période d'état) .	40°	»	0,90
5 ^e —	39°,8	0,40	0,85
7 ^e — (défervescence) .	37°,6	0,80	1,45
9 ^e — (2 ^e jour d'apyrexie)	37°,2	1,30	1,15

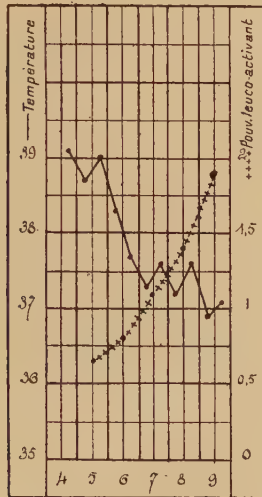
Obs. 3. — L..., âgé de 32 ans, entre au troisième jour de la maladie, fièvre élevée, point de côté, frissons, foyer de pneumonie à droite.



GRAPHIQUE 10. — L...

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire
3 ^e jour (période d'état).	40°,2	0,60
4 ^e —	39°,8	0,90
6 ^e —	39°	0,60
7 ^e —	39°,3	1,53
8 ^e — (défervescence)	38°	1,40
9 ^e — (apyrexie)	37°,4	1,27

Obs. 4. — L..., Julie, âgée de 60 ans, entre au cinquième jour de la maladie, foyer de pneumonie à la base gauche, état général assez touché. Guérison.



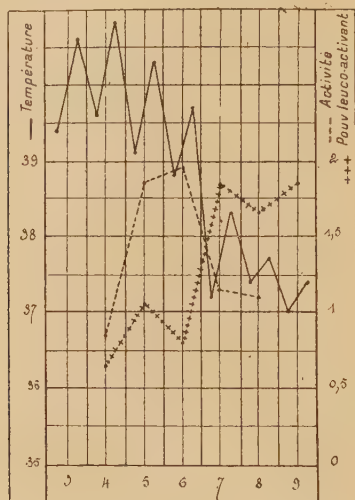
GRAPHIQUE 11. — L..., Julie.

Jours de la maladie	Température vespérale	Pouvoir leuco-activant
5 ^e jour (période d'état)	39°	0,66
6 ^e — (défervescence)	37°7	0,84
7 ^e —	37°6	1,10
8 ^e jour.	37°6	1,40
9 ^e jour.	37°4	1,9

Obs. 5. — B..., 17 ans, entre au troisième jour d'une pneumonie gauche (souffle tubaire, râles crépitants). Bon état général.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
4 ^e jour	40°,8	0,75	0,64
5 ^e —	40°,4	1 90	1,05

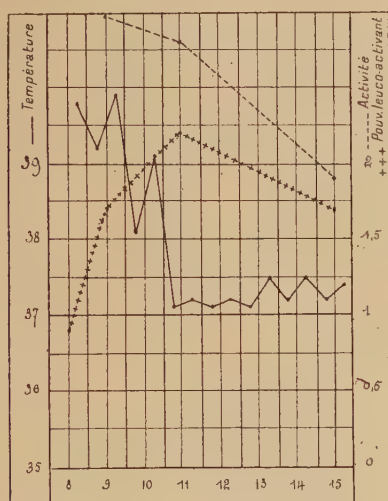
Jours de la maladie		Température vespérale	Pouvoir leuco-activant
6 ^e —	39°,8	1,94	0,71
7 ^e —	38°,4	1,15	1,87
8 ^e —	37°,6	1,10	1,70
9 ^e —	37°,4	»	1,84



GRAPHIQUE 12. — B...

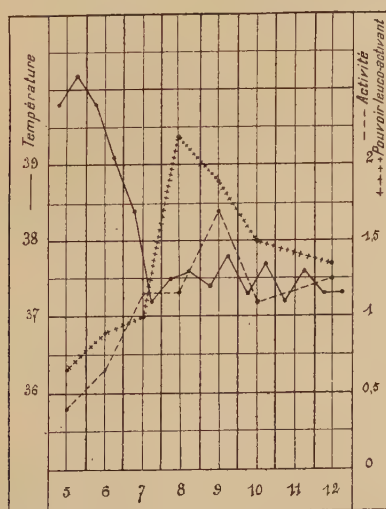
Obs. 6. — T... entre au sixième jour de la maladie, foyer de pneumonie gauche, âgé de 51 ans, bon état général.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
6 ^e jour (période d'état) . . .	39°,8	»	0,90
7 ^e — (veille de la défervescence) . . .	39°,9	3,36	1,70
9 ^e — (apyrexie) . . .	37°,2	2,70	2,20
12 ^e —	37°,5	1,90	»
13 ^e — (5 ^e jour d'apyrexie) . . .	37°,4	1,70	1,70



GRAPHIQUE 13. — I...

Obs. 7. — A... entre au cinquième jour de la maladie. Foyer de



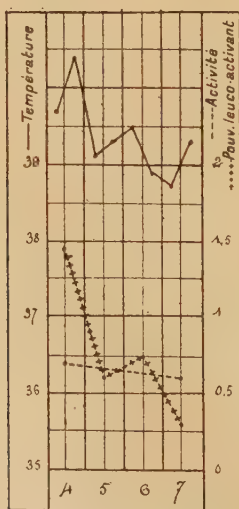
GRAPHIQUE 14. — A...

pneumonie droite (souffle tubaire, râles crépitants), point de côté, dyspnée, température: 40°.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
5 ^e jour (période d'état)	40°,2	0,40	0,65
6 ^e —	39°,1	1,61	0,90
7 ^e — (défervescence)	37°,2	1,19	1,00
8 ^e —	37°,6	1,22	2,20
9 ^e —	37°,8	1,75	1,90
10 ^e —	37°,7	1,09	1,51
12 ^e —	37°,3	1,25	1,37

2° Cas mortels.

Obs. 8. — P..., 23 ans, entre au troisième jour d'une pneumonie



GRAPHIQUE 15. — P...

de la base gauche; le cinquième jour amélioration, esquisse de défervescence, mais reprise de la fièvre le lendemain. Ady-

namie, mort au septième jour. A l'autopsie, foyer de la base gauche au stade d'hépatisation rouge; second foyer au sommet droit, au stade d'engouement.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
4 ^e jour	40°,4	0,70	1,50
5 ^e —	39°,3	»	0,50
6 ^e — (adynamie) . . .	38°,9	»	0,60
7 ^e — (quelques heures avant la mort). .	39°,3	0,60	0,23

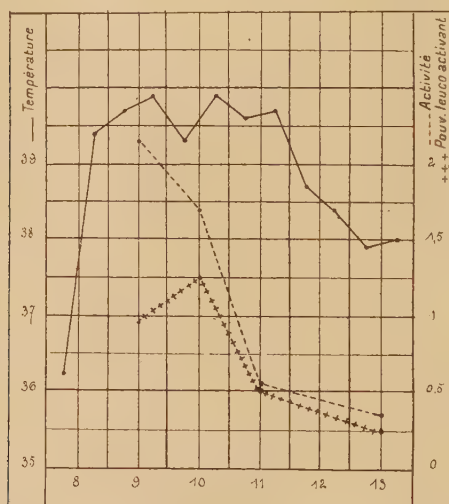
Obs. 9. — C..., Charles, âgé de 42 ans, entre au sixième jour d'une pneumonie de la base droite: température 40°,2, malade éthylique, grande agitation; le huitième jour, la température tombe à 38°; le malade meurt dans la soirée. A l'autopsie, pneumonie droite au stade d'hépatisation grise.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire
6 ^e jour (2 jours avant la mort) . .	40°,2	0,30
Mort deux jours après.		

Obs. 10. — C..., Clémentine, 49 ans, pneumonie double, insuffisance mitrale avec asystolie présentant une pneumonie de la base droite, entre au sixième jour de sa maladie en état d'apixie; le lendemain, nouveau point de côté et nouveau foyer de souffle, cette fois à gauche; deux jours après, ictère intense et progressif, pouls petit, faible et irrégulier, urines rares et foncées, finalement adynamie, anurie et mort dans le coma. A l'autopsie, deux foyers d'hépatisation rouge.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
6 ^e jour (rechute)	37°,2 (matin) 39°,4 (soir)		
9 ^e —	39°,8	2,15	0,95

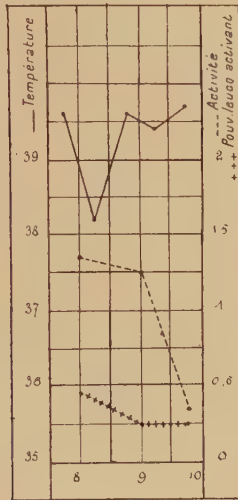
Jours de la maladie	Température	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
10 ^e jour	39°,9	1,7	1,25
11 ^e —	39°,7	0,52	0,52
12 ^e — (état général grave)	38°,4	»	»
13 ^e — (jour de la mort).	38°	0,35	0,21
Mort dans le coma.			



GRAPHIQUE 16. — C..., Clémentine.

Obs. 11. — L..., Gaston, 38 ans, pneumonie double mortelle. A son entrée, le malade présente une pneumonie de la base droite avec souffle intense et râles crépitants s'entendant jusqu'en avant; le malade, très éthylique, a du délire et de l'agitation, puis foyer de râles à gauche, le délire augmente, le malade tombe dans le coma et meurt quatre jours après son entrée.

A l'autopsie, deux foyers de pneumonie, un à droite au stade d'hépatisation rouge, un à gauche au stade d'engouement

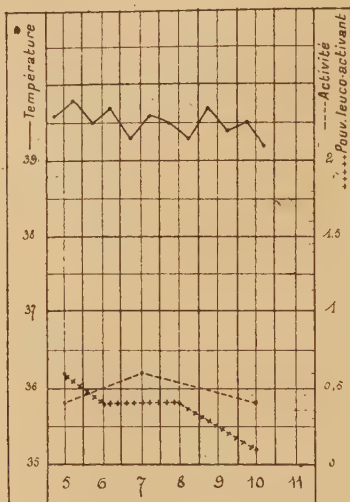


GRAPHIQUE 17. — L...

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
8 ^e jour (fausse défervescence)	38°,2	1,35	0,45
9 ^e —	39°,4	1,24	0,21
10 ^e —	39°,7	0,35	0,29
Mort le lendemain.			

Obs. 12. — G..., âgé de 45 ans, malade très éthylique, entre en proie à un délire violent, avec rêves et carphologie. Hallucinations multiples. A l'auscultation, pneumonie du sommet gauche. État général grave, delirium tremens, le malade meurt dans l'adynamie 6 jours après son entrée. A l'autopsie, pneumonie du sommet gauche, au début du stade d'hépatisation grise.

Huile camphrée les deux derniers jours.



GRAPHIQUE 18. — G...

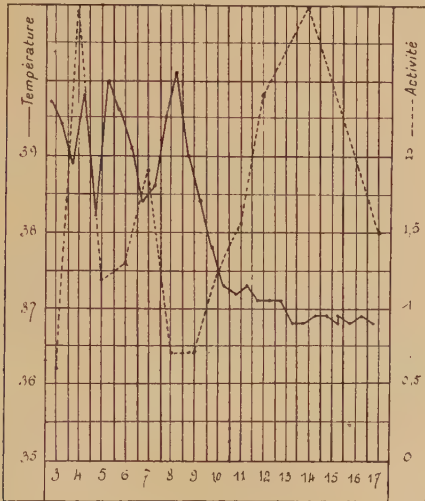
Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
12 septembre	39°,9	0,42	0,60
13 —	39°,9	0,47	0,44
14 —	39°,8	0,55	0,54
15 —	39°,4	»	0,38
17 —	39°,2	0,40	0,14

Mort le 18 septembre au matin.

3° Forme irrégulière.

Obs. 13. — D..., âgé de 19 ans, entre au troisième jour de la maladie, foyer de pneumonie à la base droite. Le lendemain, grande amélioration; puis le cinquième jour nouveau point de côté à droite. La température, tombée à 38°,2 le matin, remonte le soir à 40°, nouvelle amélioration le septième jour, la température descend le matin à 38°,4. Mais le lendemain survient un

troisième point de côté, la température remonte à $40^{\circ},2$; on entend des frottements pleuraux et les jours suivants du souffle au-dessus d'une zone de silence et de matitude à la base droite. La défervescence se fait le dixième jour. Guérison.



GRAPHIQUE 19. — D...

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire
3 ^e jour.	39°,4	0,57
4 ^e —	39°,8	3,90
5 ^e — (2 ^e point de côté)	40°	1,90
6 ^e —	38°,7	1,15
7 ^e — (fausse défervescence) . . .	38°,7	1,95
8 ^e — (3 ^e point de côté)	40°,2	0,70
9 ^e — (début de la défervescence). .	36°,3	0,65
10 ^e — (défervescence)	37°,4	1,22
11 ^e — (apyrexie)	37°,3	1,60
12 ^e —	37°,1	2,32
14 ^e —	36°,9	2,50
15 ^e — (8 ^e jour d'apyrexie). . . .	37°	1,50

Guérison.

Somme toute, ici comme dans la fièvre typhoïde, les cas favorables évoluent en deux périodes séparées par une crise.

1^o Période d'*abaissement* des deux propriétés leucocytaires correspondant à la période d'état.

2^o *Crise* avec *ascension* brusque.

3^o Période d'*élévation* avec *descente progressive* pendant laquelle activité et pouvoir leuco-activant reviennent à la normale.

Les deux crises se font en même temps ou à un ou deux jours d'intervalle. Quand il y a dissociation, l'ordre de précession n'est pas constant. Souvent la crise de l'activité précède celle du pouvoir leuco-activant, plus rarement on observe l'inverse.

Dans trois cas l'activité s'est montrée élevée dès le premier examen. Dans le premier (cas Taff) l'évolution a été favorable, la crise du pouvoir leuco-activant s'est produite le lendemain ; la malade était entrée au début des phénomènes critiques. Dans les deux autres, l'évolution a été fatale (cas Cret..., cas Leth.). Il s'agissait dans les deux cas de pneumonie double compliquée dans l'un d'ictère infectieux secondaire.

Il est probable que l'ascension initiale correspondait à la guérison du premier foyer, la seconde chute et l'abaissement terminal à l'évolution simultanée de la deuxième pneumonie et de la complication infectieuse. Dans les deux cas, d'ailleurs, il y avait eu défervescence, complète à 36°,3 dans le cas Cret..., simplement esquissée à 38°,2 dans le cas Leth.

C'est également de cette façon qu'il convient d'interpréter le cas de pneumonie irrégulière à foyers successifs. Dans ce cas, nous avons pu observer trois épisodes subintrants deux épisodes pulmonaires, un épisode pleural. Chaque nouvel incident était annoncé par un point de côté avec réascension brusque de la température et suivi d'une amélioration relative avec chute thermique avortée.

Chacune des améliorations a été marquée par le relèvement de l'activité leucocytaire, chacune des rechutes par une nouvelle baisse brusque de cette activité. Enfin l'amélioration terminale a été remarquable par l'élévation considérable de l'activité leucocytaire avec retour à la normale plus lent que dans les pneumonies ordinaires.

Cette remarque est d'ailleurs générale et c'est surtout dans les affections de longue durée que l'on note l'ascension élevée et le retour lent à la normale. Aussi tous deux sont-ils plus marqués à l'ordinaire dans la fièvre typhoïde que dans la pneumonie.

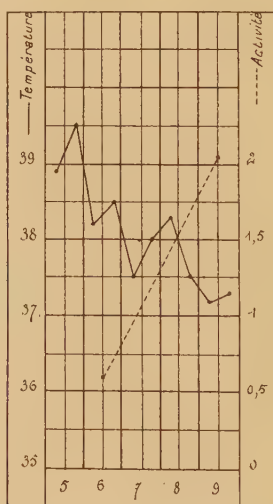
Rhumatisme articulaire aigu.

Même schéma général que dans la fièvre typhoïde et dans la pneumonie.

Nous avons suivi quatre cas de rhumatismes articulaires aigus dont deux cas à rechutes. La terminaison a toujours été favorable.

Obs. 1. — G..., Léontine, âgée de 24 ans, entre au cinquième jour d'un rhumatisme articulaire aigu (première attaque). Polyarthrite généralisée. Guérison rapide sous l'influence du salicylate de soude.

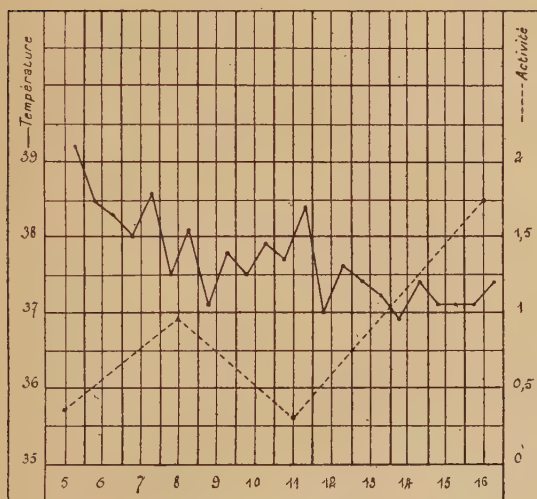
Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire
6 ^e jour (avant le salicylate) . . .	38°,5	0,60
9 ^e — (après 3 jours de salicylate).	37°,3	3,40



GRAPHIQUE 20. — G..., Léontine.

Obs. 2. — F..., Jean, âgé de 30 ans, entre au cinquième jour d'une première attaque de rhumatisme articulaire aigu, avec prédominance aux genoux. Rien au cœur. Guérison rapide sous l'influence du salicylate de soude, mais rechute au onzième jour; cette fois-ci prédominance au poignet, au coude et au genou gauches, toujours rien au cœur. Guérison rapide par reprise du salicylate.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire
5 ^e jour (avant le salicylate) . .	39°,2	0,36
9 ^e — (après 3 jours de salicylate).	37°	0,92
11 ^e jour (reprises de douleurs). .	36°,4	0,31
16 ^e jour (quatre jours après la cessation de douleurs) . . .	37°,6	1,75



GRAPHIQUE 21. — F...

Obs. 3. — M..., âgé de 38 ans, entre au 5^e jour d'un rhumatisme articulaire aigu généralisé (première attaque); défervescence le lendemain de l'entrée.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire
5 ^e jour (avant le salicylate) .	38°	3,90
6 ^e jour (après deux jours de salicylate).	37°,4	2,10
10 ^e jour (convalescence) . .	37°,6	1,60

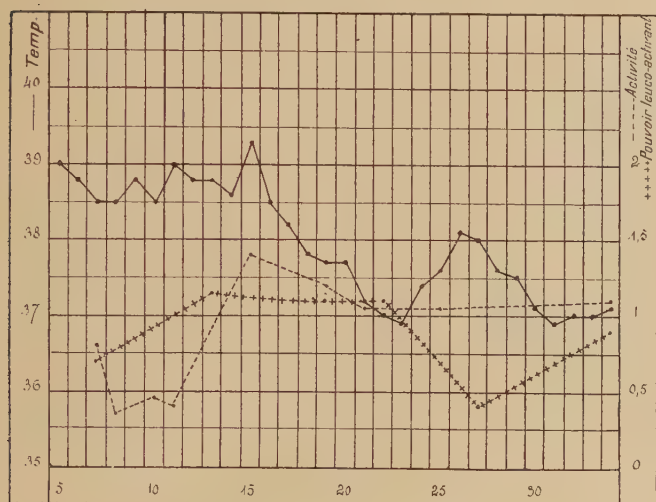


GRAPHIQUE 22. — M...

Obs. 4. — P..., Juliette, 25 ans, rhumatisme articulaire aigu. Entre au 5^e jour de la maladie. Polyarthrite généralisée. Rien au cœur. La malade reste sans traitement jusqu'au 11^e jour. Le 11^e jour, 4 grammes de salicylate. Amélioration à partir du 11^e jour. Défervescence complète le 20^e, rechute le 25^e (polyarthrite généralisée). A nouveau, salicylate 4 grammes. Guérison complète le 30^e jour.

Jours de la maladie	Température moyenne	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
7 ^e jour.	38°,5	0,75	0.60
8 ^e —	38°,5	0,35	»
10 ^e —	38°,5	0,40	»
11 ^e — (salicylate). .	39°	0,40	»
13 ^e —	38°,8	»	1,15
15 ^e —	40°	1,40	»
19 ^e —	37°,7	1,2	1,40
22 ^e —	37°	1,1	»

Jours de la maladie	Température moyenne	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
25 ^e jour (début de la rechute).	37°,6	1,05	1,05
27 ^e jour (pleine re- chute).	38°,4	»	0,38
34 ^e jour (guérison). .	37°,1	1,10	1,16



GRAPHIQUE 23. — P..., Juliette.

On voit qu'il n'y a rien là de très spécial aux rhumatismes. Le cas Mot., dans lequel l'activité se montre élevée dès le premier examen rentre dans le cadre des cas où le malade est entré au début de la période critique. Dans tous les autres cas le relèvement des propriétés leucocytaires s'est produit en même temps que la chute de la température. Dans les cas à rechutes, chaque rechute a été accompagnée d'une baisse brusque et considérable de ces propriétés. La baisse des propriétés leucocytaires ne précède pas la rechute

mais le relèvement se fait mal et nous verrons que l'absence de franchise du relèvement critique doit faire craindre une recrudescence. Au moment de la guérison définitive, au contraire, la réascension a toujours été remarquablement franche.

Nous noterons en outre que le salicylate de soude s'est montré sans action sur les phénomènes critiques qui n'ont été ni augmentés ni contrariés par son absorption. Nous verrons à propos du paludisme que la quinine possède une toute autre influence. L'analyse des courbes peut faire croire cependant que le salicylate augmente les propriétés leucocytaires ; mais il s'agit en réalité d'une simple coïncidence, le relèvement critique étant la véritable cause de l'élévation observée. En effet, dans le cas Mot..., où ce relèvement a précédé l'absorption du salicylate, cette absorption n'a pas empêché le retour progressif à la normale.

Méningite cérébro-spinale épidémique.

Nous avons suivi trois cas de méningite cérébro-spinale ; les deux premiers tous deux mortels, présentent un double intérêt :

1° Ils constituent deux beaux exemples d'évolution en quelque sorte régulière vers l'issue fatale.

2° Ils montrent combien on peut par la recherche de l'activité et du pouvoir leuco-activant du sérum suivre on peut dire pas à pas l'effet curateur de la sérothéra-

pie et dans une certaine mesure prévoir les rechutes.

Le troisième, d'un intérêt beaucoup moins considérable, concerne un enfant présentant une forme très lente mais bénigne.

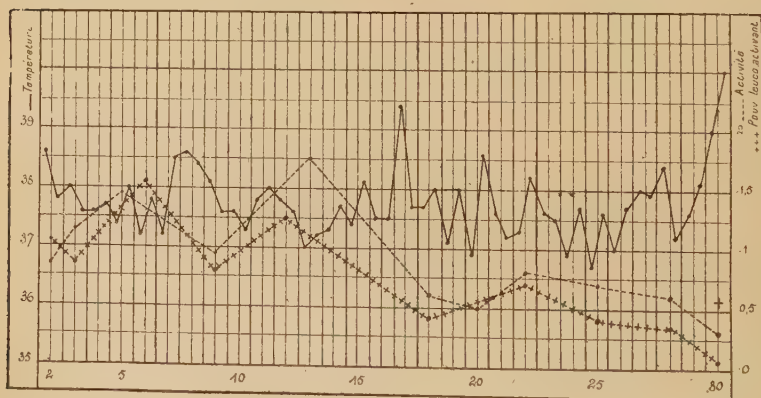
1° Cas mortels.

Obs. 1. — C., Julie, âgée de 24 ans, entre avec des signes de méningite cérébro-spinale épidémique. La maladie a débuté la veille par une violente céphalée. On constate de la raideur de la nuque et un signe de Kernig extrêmement marqué. Délire violent, vomissements, incontinence d'urine. Ponction lombaire. Liquide céphalo-rachidien très trouble. Après centrifugation, polynucléose avec méningocoques intra-cellulaires. Culture du méningocoque positive. L'injection de sérum anti-méningococcique (20 centimètres cubes) est suivie d'une amélioration très marquée, elle est répétée le 8^e jour. Le 8^e jour, nouveaux symptômes, injection le 11^e jour à la suite de laquelle on note une amélioration. Le signe de Kernig et la raideur de la nuque ont diminué, le délire a complètement disparu. Mais le 17^e jour, nouvelle rechute ; on renouvelle les injections du sérum les 17^e et 18^e jours. Après une courte amélioration d'ailleurs très relative, les phénomènes prennent une marche progressive, le délire reparait, s'accompagnant de strabisme, de céphalée, d'incontinence d'urine, la malade est dyspnéique et cyanosée. Mort le 30^e jour dans l'adynamie. A l'autopsie, méningite purulente cérébro-spinale et foyer de broncho-pneumonie.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
—	—	—	—
2 ^e jour (injection de sérum)	37°,9	0,85	1,05
3 ^e jour.	37°,6	1,15	0,85
5 ^e —	37°,4	1,45	»

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
6 ^e — (injection de sérum)	37°,8	1,15	1,55
9 ^e jour	37°,6	0,92	0,80
11 ^e — (injection de sérum).	»	»	»
12 ^e jour	37°,3	1,35	1,28
15 ^e —	38°	1,75	»
18 ^e — (2 ^e jour de la rechute)	38°	0,60	0,41
20 ^e jour	38°,7	0,59	»
22 ^e —	38°,2	0,80	0,70
23 ^e —	37°,6	0,72	0,43
28 ^e —	37°,2	0,60	0,40
30 ^e — (quelques heu- res avant la mort) .	40°	0,30	0,02

Injection de sérum les 17^e et 20^e jours.

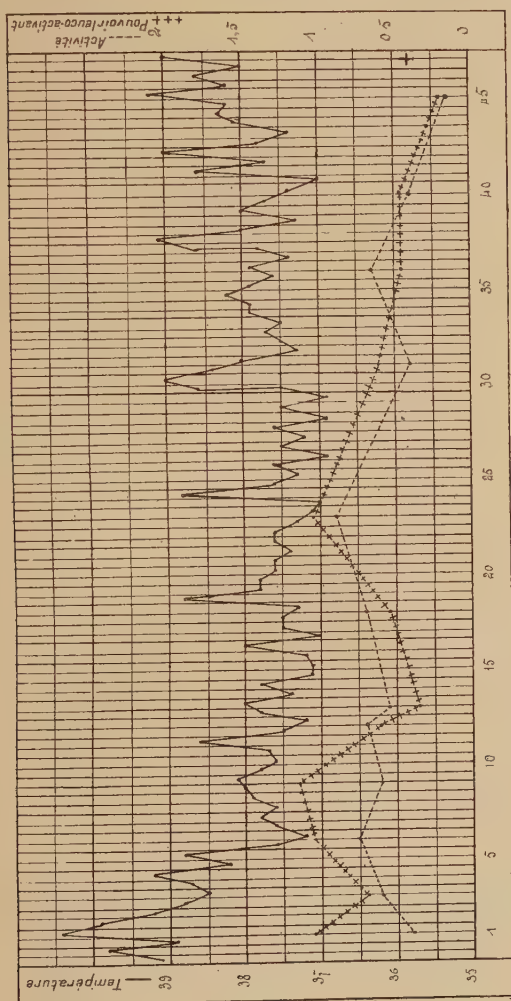


GRAPHIQUE 24. — C..., Julien.

N° 15

Obs. 2. — L..., Jean, âgé de 28 ans, entre avec des signes de congestion pulmonaire de la base droite; début cinq jours avant par frissons, point de côté. On trouve de l'obscurité respiratoire sans matité. Pas d'expectoration, herpès labial. Le lendemain, signes de méningite : raideur de la nuque, signe de Kernig,

céphalalgie, diplopie sans strabisme apparent, inégalité pupillaire, abolition des réflexes rotuliens. Ponction lombaire: liquide



GRAPHIQUE 25. — L..., Jean.

céphalo-rachidien trouble, polynucléose, quelques méningocoques sur lames, tous intra-cellulaires. Injection de sérum les 2^e, 3^e

et 4^e jours, suivies d'amélioration. Nouvelle injection de sérum (30 centimètres cubes) les 12^e et 13^e jours, déterminant des accidents légers d'anaphylaxie. Toutes les injections de sérum ont été intra-rachidiennes. Nouvelle amélioration suivie d'aggravation nouvelle. Injection de sérum (30 centimètres cubes) les 19^e, 20^e et 21^e jours. Frissons et fièvre le 24^e. Injection de sérum le 26^e. Aggravation le 35^e; vomissements, sub-délire, mauvais état général. Sérum (30 centimètres cubes) les 39^e, 42^e, 43^e, 45^e, 47^e jours. Mort le 47^e. Autopsie : méningite cérébro-spinale suppurée.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
1 ^{er} jour.	40°,4	0,44	1,08
2 ^e —	38°,4	0,68	0,68
6 ^e — (amélioration)	37°,2	0,76	1,10
9 ^e —	38°,1	0,57	1,18
12 ^e — (reprise). . .	37°,2	0,72	0,57
14 ^e —	38°	0,60	0,36
18 ^e — (nouvelle amé- lioration).	37°,3	0,71	0,51
23 ^e jour	38°	0,45	0,60
32 ^e — (rechute) . . .	38°	0,45	0,60
36 ^e —	37°,8	0,71	0,46
40 ^e —	37°,4	0,37	0,47
45 ^e — (mort 2 jours après).	39°,2	0,16	0,12

Injectons de sérum les 2^e, 3^e, 4^e, 12^e, 18^e, 19^e, 20^e, 21^e, 39^e, 42^e, 43^e, 45^e et 47^e jours. Mort le 47^e jour.

Obs. 3. — Enfant, entre avec les signes d'une méningite cérébro-spinale ayant débuté il y a quinze jours, température peu élevée, 38°, mais raideur de la nuque et signe de Kernig. Pas de strabisme. Ponction lombaire : liquide trouble, polynucléose, méningocoques intra-cellulaires sur lames. Vu l'âge de l'enfant, l'activité seule a été suivie.

Jours de la maladie		Activité leucocytaire
1 ^{er} juillet (16 ^e jour)		0,87
2	—	0,68
3	— (18 ^e jour)	0,78
6	—	0,59
15	—	1,1

Amélioration définitive.

L'enfant sort guéri quelques jours après.

En résumé, mis à part ce dernier cas de méningite traînante évoluant vers la guérison avec relèvement terminal de l'activité leucocytaire, les deux observations de méningites mortelles que nous avons suivies se superposent absolument.

Dans les deux cas, les améliorations produites par les injections de sérum ont coïncidé avec le relèvement de l'activité leucocytaire et du pouvoir leuco-activant. Cette ascension très nette chez notre première malade, au moment où la guérison paraissait prochaine, a été moins franche chez notre deuxième et nous signalerons encore ici la valeur pronostique de ces relèvements incomplets qui doivent faire craindre une rechute. Celle-ci s'est produite dans nos deux cas. Dans les deux également de nouvelles injections de sérum ont amené un relèvement partiel des propriétés leucocytaires, puis à la fin, le sérum n'agissant plus, activité et pouvoir leuco-activant se sont abaissés progressivement jusqu'à la mort. Le pouvoir leuco-activant était même devenu presque nul dans le premier cas.

Autres affections aiguës.

Le temps nous a manqué pour faire une analyse complète et méthodique des autres affections aiguës cycliques.

Les résultats que nous apportons concernent :

Un cas de paludisme aigu.

Une scarlatine avec guérison.

Un érysipèle mortel.

Un cas de lymphangite aiguë.

Une endocardite infectieuse avec signes d'anémie pernicieuse.

Une péritonite aiguë.

Un cas d'ictère catarrhal.

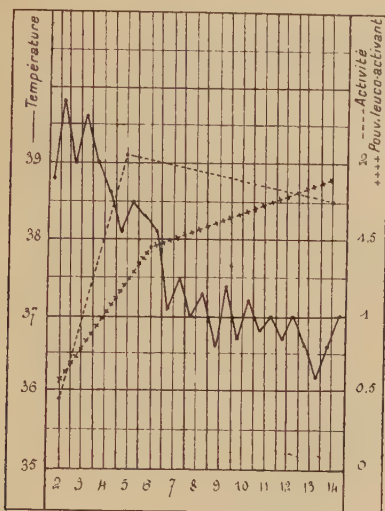
Un cas d'ictère grave.

Tous ces faits ont leur intérêt en ce qu'ils confirment les données générales que nous avons déduites de l'analyse des trois grandes pyrexies : fièvre typhoïde, pneumonie, rhumatisme articulaire.

Ils prennent ainsi leur valeur propre et établissent qu'il n'y a pas, d'infection à infection, de différence dans l'évolution générale des deux propriétés leucocytaires.

Scarlatine.

Car..., Jeanne, âgée de 16 ans, entre au deuxième jour d'une scarlatine avec angine érythémateuse et pultacée, langue framboisée, exanthème assez prononcé, albuminurie légère. Évolution régulière, desquamation, disparition de l'albuminurie.



GRAPHIQUE 26. — Car..., Jeanne.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
2 ^e jour (période d'état).	39°,8	0,45	0,50
5 ^e — (amélioration)	38°,6	2,05	»
6 ^e —	38°	»	1,45
16 ^e — (6 ^e jour d'apyrexie)	38°	1,70	1,90

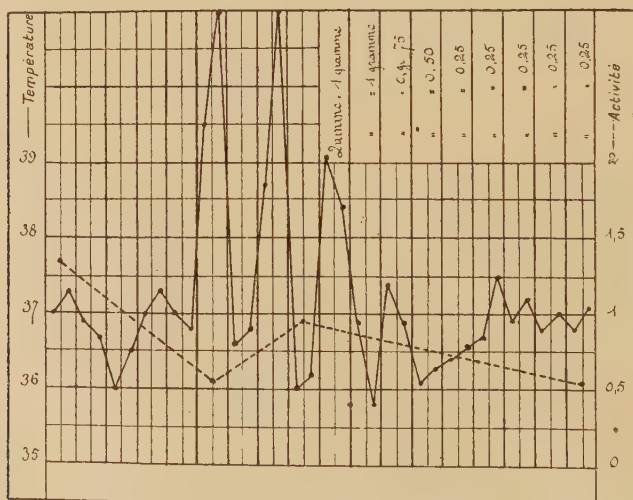
Lymphangite aiguë.

Lang..., Louis, âgé de 61 ans, en traitement pour un *diabète*, avec mal perforant plantaire. Brusquement en 24 heures, la température s'élève à 40°,4, le malade est adynamique, et on constate des *trainées de lymphangite* partant du pied ulcéré et remontant tout le long de la jambe et de la cuisse gauche jusqu'à l'aîne où l'on constate de l'adénite. Sous l'influence de grands pansements humides au sublimé et à l'alcool, la lymphangite rétrocede et le malade guérit.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
2 ^e jour	39°,3	0,85	0,60
4 ^e —	39°,5	0,70	0,38
6 ^e —	37°,4	0,50	0,70
9 ^e —	37°	0,90	1,28

Paludisme aigu.

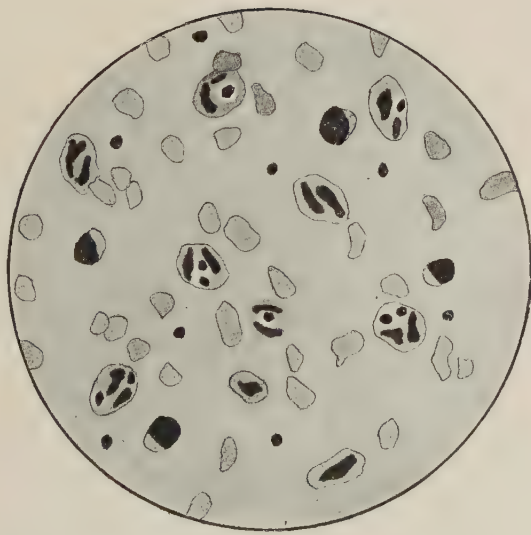
Or..., Julia, âgée de 24 ans, fièvre paludéenne contractée à Konakry, trois mois auparavant. Anémie assez marquée; 2.850.000 globules rouges, corps sphériques dans le sang. Accès quotidien deux jours de suite puis guérison pendant quelque



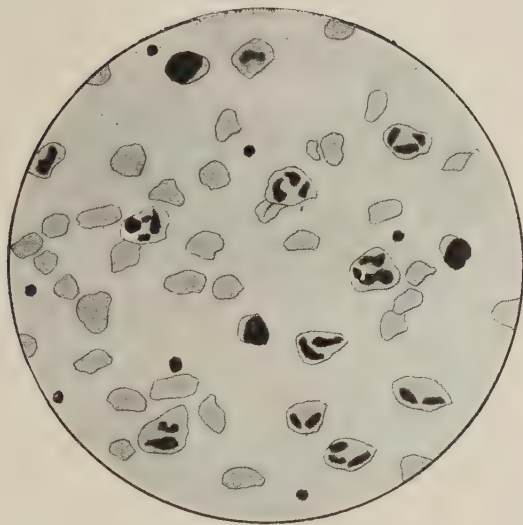
GRAPHIQUE 27. — Or..., Julia.

temps et la malade reste apyrétique pendant cinq jours sans que la quinine ait été administrée. Reprise de grands accès à type tierce dans lesquels la température dépasse 41°, au troisième de ces accès, on commence le traitement quinique : 1 gramme de

Activité leucocytaire et leuco-pronostic.



Activité leucocytaire normale.



Pouvoir leuco-activant abaissé.

sulfate de quinine deux jours de suite, puis la dose quotidienne est abaissée à 0 gr. 75, 0 gr. 50 et 0 gr. 25. Les accès ont cessé dès le début du traitement quinique. La malade sort guérie deux mois après son entrée.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire
1 ^{er} jour de l'apyrexie spontanée	37°,4	1,37
(Au moment du 1 ^{er} accès tierce).	41°	0,58
Dans l'intervalle apyrétique des 2 ^e et 3 ^e accès	36°,2	0,96
Au 9 ^e jour du traitement de quinine	37°	0,54
46 jours après la cessation de la fièvre, 22 jours après la cessation de la quinine	37°	1,10

Ictère catarrhal.

Bor..., âgé de 27 ans, entre au cinquième jour d'un ictère catarrhal (a potu immoderato). Apyrexie. Urines bilieuses. Selles décolorées. Bon état général.

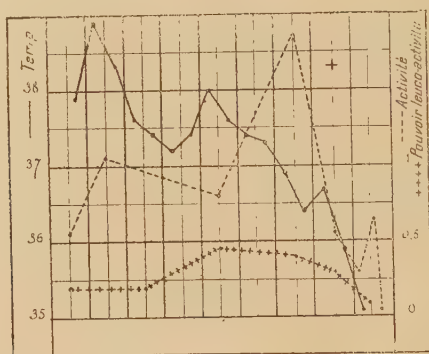
Jours de la maladie	Activité leucocytaire
6 ^e jour.	3,10
7 ^e —	1,70
8 ^e — (polyuries, selles décolorées).	1,33
10 ^e —	1,06
13 ^e —	1,09

Guérison.

Ictère grave.

Ru..., 27 ans, ménagère, entre salle Laugier pour des troubles urinaires. La malade n'aurait pas uriné depuis quelques jours.

Température élevée (38°,9). Pouls petit, état général grave. Le lendemain de son entrée, urines rares, albumineuses. Puis, le soir, point de côté droit, toux, enfin ictère. Quatre jours après, hémorragies gingivales et rectales. (A signaler le relèvement passager de l'activité à la suite de ces hémorragies.) Le sixième jour, coma, adynamie, anurie. Mort au milieu des signes de l'ictère grave. A l'autopsie, atrophie jaune aiguë du foie, lésions de néphrite parenchymateuse aiguë.



GRAPHIQUE 28. — Ru...

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Lendemain de l'entrée .	38°,9	0,55	0,20
3 ^e jour (saignée) 400 gr.	38°,4	1,05	»
4 ^e —	37°,5	»	0,25
5 ^e —	37°,7	0,75	0,45
8 ^e — (à la suite d'hémorragie profuse) . .	36°,4	1,08	0,45
9 ^e jour (veille de la mort)	35°,3	0,60	0,30
10 ^e jour (jour de la mort).	39°,2	0,30	»
Injection d'huile camphrée.	»	0,60	»
Agonie	35°,2	0,10	0,05

Érysipèle mortel.

Da..., Joseph, âgé de 54 ans, en traitement depuis 40 jours pour une cirrhose hépatique avec ascite. Erysipèle terminal de la face. Mort par œdème du larynx.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
1 ^{er} jour de l'érysipèle . .	39°	—	0,42
2 ^e — — —	—	—	—
(veille de la mort) . .	38°,3	0,33	0,40



GRAPHIQUE 29. — Da...

Péritonite aiguë.

Car..., Fanny, âgée de 43 ans, venue d'un service de chirurgie. Signes de péritonite diffuse, ayant débuté il y a quelques jours par une violente douleur lombaire, accompagnée de métrorragie. Température 41°,2. Vomissements porracés, pouls petit et fréquent, défense musculaire abdominale. Facies grippé.

Mort. A l'autopsie, péritonite purulente par perforation d'un abcès de la trompe droite.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Veille de la mort.	41°,2	0,53	0,65

Endocardite infectieuse.

Ban...; Georgette, entre avec les symptômes d'une anémie à type pernicieux, ayant débuté depuis un mois environ. Teint subictérique. Fièvre 38°,3 à 40°. A l'auscultation du cœur, on perçoit un souffle mitral systolique.

Numération :

Globules rouges.	1.800.000
— blancs.	38.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	95
Mononucléaires	3
Lymphocyte	1
Myélocyte	1
Eosinophile.	0,2
Hématies nucléées	2 p. 100 leucocytes.

Pas d'hématies granuleuses.

Résistance globulaire augmentée.

Le sixième jour, faiblesse extrême. Le subictère augmente. Mort dans l'hypothermie 36°, le septième jour.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
6 ^e jour (veille de la mort)	39°	0,27	0,33
Mort le lendemain.			

A l'autopsie, endocardite maligne. Abcès de la valvule mitrale. Abcès de la rate. Microscopiquement, lésion généralisée au foie,

aux reins, aux poumons. La culture du sang pendant la vie et après la mort donne le même élément (Strepto-diplocoque ne prenant pas le Gram.) Ce microbe se retrouve sur les coupes du poumon, du foie, du rein, de la rate et de la valvule mitrale.

Rate et moelle osseuse en pleine réaction myéloïde avec prédominance d'hématies nucléées.

En résumé, nous retrouvons ici :

1° Des cas d'infection aiguë à évolution favorable (scarlatine, lymphangite, ictère catarrhal) où l'évolution des propriétés leucocytaires est conforme au schéma général que nous avons tracé à propos de la fièvre typhoïde et de la pneumonie ;

2° Des cas d'infection rapidement mortelle (érysipèle, endocardite infectieuse, péritonite aiguë, ictère grave) où nous avons retrouvé la chute brusque et profonde de l'activité leucocytaire et surtout du pouvoir leuco-activant du sérum.

Enfin, l'observation de Or..., Julia (paludisme aigu) nous paraît mériter quelques commentaires.

Elle montre en effet :

1° Que l'activité baisse au moment de l'accès aigu ;

2° Qu'elle remonte au moment de l'intervalle apyrétique, chaque accès se comportant comme une affection aiguë de courte durée ;

3° Qu'à la fin de la crise, elle est élevée, l'ensemble d'une crise, composée d'une série d'accès, étant donc superposable à une pyrexie continue.

4° La quinine guérit l'affection mais diminue l'activité, qui tombe à 0,5/4 après cinq jours de traitement quinique ;

5° Après sa suppression, l'activité remonte à la normale.

Nous verrons à propos de la thérapeutique que cette influence de la quinine sur l'activité leucocytaire se retrouve sur les sujets normaux. Elle cadre bien avec ce que nous savons de la chimiotaxie négative que la quinine exerce *in vitro* sur les leucocytes.

Affections chroniques.

Tuberculose.

Nous avons examiné l'activité leucocytaire d'un certain nombre de tuberculeux parvenus à des stades divers de leur maladie.

Voici les chiffres que nous avons obtenus :

Obs. 1. — Pe..., tuberculose cavitaire du sommet droit, lésions étendues, état général relativement favorable, température 38°,6 en moyenne.

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Le 10 janvier	4	0,35
17 — (apyrexie presque complète, état général meilleur).	»	0,50
La maladie sort améliorée au bout d'un mois.		

Obs. 2. — Dev..., tuberculose fébrile, excavante et bi-latérale à marche rapidement progressive.

Jours de la maladie	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
10 janvier	1,07	0,51
17 février	»	0,53
30 mars (mauvais état général) . . .	»	0,40
17 avril	»	0,96
21 avril	»	0,04
Mort dans la nuit.		

Obs. 3. — Bod..., tuberculose, à forme broncho-pneumonique, marche aiguë hyperpyrétique. Lésions disséminées.

Jours de la maladie	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Le 10 janvier.	0,40	0,25
Mort deux jours après.		

Obs. 4. — Kal..., tuberculose cavitaire bilatérale.

Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
0,51	0,59

Obs. 5. — X..., tuberculose cavitaire à marche rapide, mauvais état général.

Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
1	0,57

Mort 4 jours après.

Obs. 6. — Lar..., tuberculeux apyrétique.

Activité leucocytaire
0,46

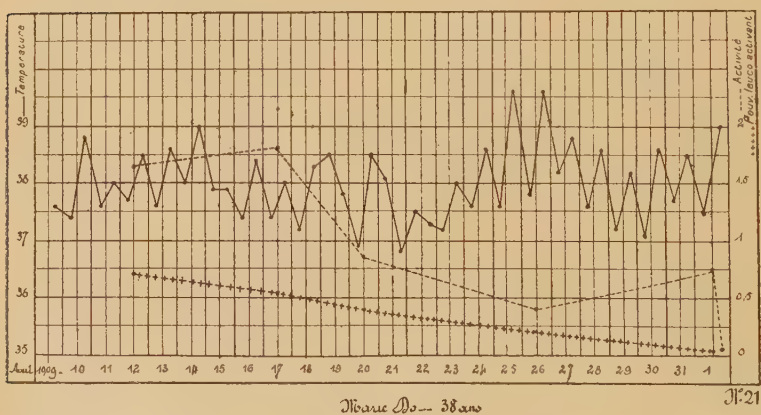
Obs. 7. — Dev..., tuberculose excavante à marche rapide.

Activité leucocytaire
0,60

Obs. 8. — Do..., Marie, bacillose des séreuses, terminaison

par la mort, début par pleuro-péritonite, amélioration, puis deuxième poussée de péritonite tuberculeuse, cette fois mortelle.

Dates	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
1 ^{er} août (amélioration relative) . . .	1,7	0,70
17 —	1,8	0,55
20 —	0,8	0,4
26 —	0,4	0,25
1 ^{er} septembre (injection d'huile cam- phrée).	0,75	»
Agonie	0,05	0,05



GRAPHIQUE 30.

En résumé, nous avons observé chez les bacillaires les activités suivantes :

Pr...	1
Dov...	1,07
X...	0,60
Kal...	0,51
Lar....	0,45
Baud...	0,40

Dor... successivement . .	1,7	} Période d'accalmie
	1,8	
	0,8	} Rechute et aggrava-
	0,4	
	0,05	

L'activité ne dépasse jamais sensiblement la normale sauf dans le cas Dor..., où nous avons vu au début deux activités élevées correspondant à l'amélioration d'une poussée de pleuro-péritonite. Elle est franchement basse dans 4 cas qui répondent 3 à des formes banales, 1 à une forme broncho-pneumonique. A celle-ci revient l'activité la plus basse. Dans 3 cas nous avons observé des activités normales : ces 3 cas correspondent à des tuberculeux venant d'avoir une poussée fébrile ; le relèvement relatif représente vraisemblablement l'effort impuissant vers la convalescence. On peut observer mieux dans les tuberculoses non pulmonaires. C'est ainsi que dans le cas déjà cité de Do..., Marie, l'activité dépassa largement la normale. De même chez un autre malade, Fa..., péritonite tuberculeuse, avec néphrite subaiguë, nous avons observé à la suite d'une poussée les activités suivantes :

9 novembre.	1,5
11 —	1,1
17 —	2

De même dans une pleurésie séro-fibrineuse de nature tuberculeuse, nous avons trouvé les chiffres suivants :

Ber..., le 27 septembre.	0,97
5 octobre	0,94

Les deux examens portant sur la période de résorption de l'épanchement.

Par contre, quand la tuberculose des séreuses revêt une marche fatale, l'activité est basse. C'est ce que montre la fin de la courbe de Marie Do... (pleuro-péritonite tuberculeuse), c'est ce que montre également le cas suivant qui a trait à une méningite tuberculeuse.

Bel..., méningite tuberculeuse.

Activité leucocytaire

0,40

Le pouvoir leuco-activant nous a donné les chiffres suivants :

Pr..., 10 janvier	0,35
17 février	0,50
Dev..., 10 —	0,51
17 février	0,53
30 mars.	0,40
17 avril	0,96
21 avril (mort dans la journée)	0,04
Bod..., 10 janvier (mort deux jours après)	0,25
Kl...	0,59
X...	0,57
Do..., Marie (successivement) :	0,75
—	0,55
—	0,40
—	0,25
—	0,05

Tous ces chiffres sont inférieurs à l'unité. Ils oscillent entre 0,05 et 0,96. Si on fait abstraction du pouvoir leuco-activant 0,96 de Dev..., dont l'interprétation paraît difficile, tous ces chiffres indiquent nettement

un abaissement marqué du pouvoir leuco-activant. Dans 3 cas, nous avons observé des chiffres inférieurs à 0,25

Ce sont les cas de Bod..., de Dev... et de Do..., Marie. Ces 3 cas ont trait à des formes mortelles. Dans 2 cas, l'abaissement a été extrême, à 0,04 (Dev...), à 0,05 (Do..., Marie). Dans ces 2 cas, il s'agissait de malades examinés le jour même de la mort.

En résumé, dans la tuberculose pulmonaire chronique, le pouvoir leuco-activant du sérum est et reste bas, même quand le malade présente une amélioration relative. En outre, quand on constate un pouvoir leuco-activant très bas (au-dessous de 0,25), le pronostic est ici comme ailleurs fatal à brève échéance.

Syphilis.

Nous avons observé 3 cas de syphilis.

Le premier a trait à une jeune femme présentant une roséole, en voie de décroissance avec plaques muqueuses buccales. L'accident primitif était passé inaperçu.

Obs. 1. — G... Marthe, syphilis secondaire, roséole décroissante, plaques muqueuses, état général satisfaisant.

Jours de la maladie	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Le 23 novembre.	3,2	»
7 décembre (après dix injections de cyanure de Hg).	4,9	»

Le deuxième est celui d'une petite malade arrivée également en pleins accidents secondaires (roséole, plaques muqueuses).

Obs. 2. — J..., syphilis secondaire, roséole décroissante, plaques muqueuses buccales et vulvaires. \ \

Jours de la maladie	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Le 23 février (avant le traitement) . . .	2,2	2,05
29 — (après 4 piqûres).	1,6	»
3 avril (après 8 piqûres).	»	1,4

Notre troisième cas a trait à un malade ayant présenté une syphilis maligne précoce et souffrant encore de céphalée secondaire avec adynamie.

Obs. 3. — Lep..., syphilis maligne précoce. Éléments de rupia disséminés, aujourd'hui cicatrisés. Céphalée tenace. Fatigue extrême.

Jours de la maladie	Activité leucocytaire
Le 21 septembre.	0,28
26 —	0,32
15 octobre (après un traitement mercuriel)	0,39

A ces 3 cas l'on peut ajouter celui d'un paralytique général, ancien syphilitique.

Obs. 4. — Cod..., paralysie générale. Dysarthrie, troubles du caractère, affaiblissement global des facultés intellectuelles, mégalomanie, perte de la mémoire, tremblement de la langue et des mains.

Activité leucocytaire	0,87
---------------------------------	------

Somme toute, sur nos trois malades, l'activité était basse dans un cas, très élevée dans les deux autres.

Le premier a trait à un malade asthénique et déprimé, ayant fait une syphilis grave.

Les deux autres se rapportent à deux malades atteints de syphilis récente et parvenus au déclin de leur roséole. Il nous paraît vraisemblable d'interpréter leur activité élevée, comme une activité de guérison relative, coïncidant avec la fin de septicémie initiale.

Quant au paralytique général, son activité de 0,87 peut être tenue comme sensiblement normale.

Le pouvoir leuco-activant n'a été suivi que dans un cas. Il était exactement superposable à l'activité. Le traitement mercuriel a été appliqué dans les trois cas. Dans les deux cas avec hyperactivité, il a paru déterminer une diminution de l'activité et du pouvoir leuco-activant.

Par contre, dans le cas avec hypoactivité, il a paru déterminer une augmentation.

Il est vraisemblable qu'il n'a fait que se superposer, sans la modifier, à l'évolution naturelle des propriétés leucocytaires.

Enfants athrepsiques.

Nous avons examiné trois enfants athrepsiques ; chez tous les trois, l'activité était diminuée :

1° *Prématuré* (sept mois et demi). Température rectale, 37°.

Le 26 janvier, activité 0,60

Mort le lendemain.

2° *Enfant inanitié*, la mère l'ayant nourri, bien que n'ayant pas de lait.

Activité. 0,60

3° *Petit hypotrophique*.

Activité : le 24 mai. 0,63

27 — 0,59

Mort le surlendemain au matin.

Dans ces cas, l'activité se montre très abaissée, mais non point tant que l'on aurait pu s'y attendre. Le pouvoir leuco-activant n'a pas été suivi, en raison de la quantité de sang nécessaire, pour isoler dix gouttes de sérum.

CHAPITRE VI

ÉVOLUTION GÉNÉRALE ET VALEUR PRONOSTIQUE DES DEUX PROPRIÉTÉS LEUCOCYTAIRES. LEUCO- PRONOSTIC¹.

De l'ensemble des faits que nous avons réunis dans le précédent chapitre se dégage une loi générale. Au cours des infections humaines, à la période critique de la maladie se produisent, suivant qu'il doit y avoir mort ou guérison, des variations inverses des deux propriétés leucocytaires. Dans les cas favorables l'évolution se fait en trois périodes :

Période d'abaissement correspondant à la période d'état de la maladie ;

Période de relèvement critique correspondant à la crise ;

Période d'élévation avec retour progressif à la normale correspondant à la convalescence.

Le cycle est le même qu'il s'agisse de l'activité et du pouvoir leuco-activant du sérum. Cependant, entre les deux propriétés cellulaires et humorales le parallé-

1. ACHARD et FOIX, L'activité leucocytaire et l'évolution clinique. Leuco-pronostic. *Soc. méd. hôp.*, 16 juillet 1909.

lisme n'est pas complet et l'on peut voir la crise de l'activité précéder celle du pouvoir leuco-activant ou vice versa sans que l'ordre de la précession puisse être résumé dans une règle-fixe.

D'une façon générale, cependant, les sautes de l'activité sont plus brusques, plus rapides, plus transitoires que celles du pouvoir leuco-activant. Il est d'ailleurs compréhensible que la vitalité d'une cellule varie de façon plus soudaine que les propriétés vitales du milieu humoral tout entier.

Nous avons dit que le relèvement des propriétés leucocytaires pouvait être considéré comme un phénomène critique. Or l'ensemble de la crise du déclin des maladies infectieuses comprend une série de crises partielles, dont le synchronisme est loin d'être absolu. Il existe ainsi une crise thermique, une crise polyurique, une crise azoturique, une crise chlorurique, qui se produisent généralement dans l'ordre indiqué, sans que cependant cet ordre soit constant.

La crise des propriétés leucocytaires n'a pas dans cette série une place fixe. Elle précède cependant, d'une façon sensiblement constante, la crise chlorurique, coïncide assez fréquemment avec les crises polyurique et azoturique, survenant en général en même temps que la crise thermique. Dans d'autres cas, au contraire, et ce sont les plus intéressants, au point de vue qui nous occupe, la crise leucocytaire est la première en date. Elle permet alors, à un moment où la fièvre est encore élevée et l'état général grave, de prévoir la guérison prochaine. Ce relèvement précoce

des propriétés leucocytaires est particulièrement fréquent au cours de la pneumonie, où nous en avons observé plusieurs exemples. On peut également le voir, au cours du rhumatisme (cas Mot...) et de la fièvre typhoïde (cas Ker...), etc. D'ailleurs, même quand la crise thermique paraît précéder la crise leucocytaire, celle-ci est en réalité commencée depuis plusieurs jours. Le relèvement progressif des propriétés leucocytaires a donc même valeur pronostique que le relèvement brusque.

Une dernière question se pose : quels sont les rapports des propriétés leucocytaires avec l'hyperleucocytose ? Dans un travail récent, Simonds et Baldauf ont soutenu que l'index opsonique variait à peu près parallèlement à l'hyperleucocytose, sans qu'il y ait toutefois parallélisme absolu. Cette proposition partiellement vraie en ce qui regarde l'index opsonique, est inexacte si l'on considère les propriétés leucocytaires. Nous verrons, en effet, plus loin que les propriétés opsonisantes, du moins au cours des infections aiguës, s'élèvent presque dès le début de la maladie comme l'avait déjà vu Hektoen. Tout au contraire, les propriétés leucocytaires non spécifiques (activité, pouvoir leuco-activant) restent basses jusqu'à la crise.

Il y a donc une période, correspondant à toute la période d'état de la maladie, où les deux facteurs de la défense de l'organisme, le facteur spécifique et le fac-

1. SIMONDS et BALDAUF (Saint-Louis, Etats-Unis), Index opsonique et variations leucocytaires à la suite d'injections de bactéries chauffées. *The Journ. of infect. diseases*, 1909, vol. VI, n° 4, p. 34.

leur non spécifique, sont de signe inverse et s'annulent mutuellement. (Nous verrons plus loin comment cette opposition constitue une cause d'erreur considérable dans la recherche des propriétés opsonisantes par la méthode de Wright.)

Il résulte de l'ensemble de ces faits qu'il n'y a aucun parallélisme entre le nombre des leucocytes et l'élévation de leurs propriétés vitales, qu'il s'agisse du leucocyte ou de l'action favorisante du sérum. Pendant la période d'état de la maladie, les propriétés leucocytaires s'abaissent, quelle que soit la leucocytose, et la baisse est aussi considérable dans les maladies avec hyperleucocytose (pneumonie) que dans les maladies avec leucopénie (fièvre typhoïde).

En résumé, quand l'évolution doit être favorable, il se produit une crise ascendante des propriétés leucocytaires¹.

Cette crise n'a aucun rapport avec les variations de la leucocytose.

Elle peut précéder ou suivre la crise thermique.

Quand elle précède la crise thermique, elle annonce la guérison prochaine ; d'ailleurs, dans les cas même où elle paraît suivre la défervescence, l'ascension des propriétés leucocytaires est toujours exquise depuis plusieurs jours quand survient la chute de la température. Par conséquent, à la période d'état de la maladie,

1. ACHARD et FOIX, l'Activité leucocytaire et l'évolution clinique. *Leuco-pronostic. Soc. méd. hôp.*, 16 juillet 1909.

ACHARD, Vitalité, résistance et activité des globules blancs dans les maladies. *Soc. méd.*, 3 nov. 1909.

le relèvement des propriétés leucocytaires, qu'il s'agisse de relèvement brusque avec crise, ou de relèvement progressif annonçant la crise prochaine, est toujours d'un augure favorable.

Dans les cas mortels on assiste au contraire à la chute brusque ou progressive des propriétés leucocytaires. Cette chute indique la défaillance terminale des forces de résistance de l'organisme, défaillance observée par Werigo¹ dans ses expériences sur le charbon, sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

Lorsqu'on recherche les propriétés leucocytaires dans les derniers jours d'une maladie progressive, cette chute est constante et permet ainsi : présente, d'affirmer la mort prochaine ; absente, de prévoir une survie de quelques jours. Dans les maladies à évolution très brusque, la chute peut être atténuée ou n'être caractéristique que dans les dernières heures. Si on la recherche à ce moment, elle ne manque, on peut dire, jamais. Cette chute porte à la fois sur l'activité leucocytaire et sur le pouvoir leuco-activant du sérum. D'une façon générale, la chute caractéristique du pouvoir leuco-activant est plus constante que celle de l'activité leucocytaire.

Nous résumerons ici en un tableau l'ensemble des cas par nous observés de maladies à terminaison fatale. Nous estimons que lorsqu'une des propriétés leucocytaires tombe au-dessous de 0,25, le pronostic est sûre-

1. WERIGO, *Ann. Institut Pasteur*, 1864 et janv. 1895 ; *Arch. méd. expérimentale*, 1901.

ment fatal. Telle est du moins la règle que nous avons primitivement posée avec notre maître M. Achard. Depuis nous avons observé un cas de fièvre typhoïde à rechute, très grave mais suivi de guérison, où le pouvoir leuco-activant est au moment de la rechute descendu jusqu'à 0,19 (cas Th., n° 32). La loi générale que nous avons formulée souffre donc quelques exceptions. Cependant celles-ci doivent être rares, si l'on tient compte du nombre relativement considérable des cas par nous étudiés. Nous ajouterons d'ailleurs que jamais l'une des propriétés leucocytaires ne s'est montrée inférieure à 0,19 sans qu'il y ait eu mort dans les trois jours consécutifs.

Maladies	Jours avant la mort	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
—	—	—	—
Pneumonie. Pa...	Jour de la mort	0,60	0,25
— Léth...	1 jour avant la mort	»	0,21
	Jour de la mort	0,36	0,29
— Gau...	2 jours avant la mort	0,44	»
— Cret...	Veille de la mort	0,52	0,52
	Jour de la mort	0,25	0,21
— Gué...	2 jours avant la mort	»	0,38
	Veille de la mort	0,40	0,14
— delirium tremens.	Veille de la mort	0,25	0,40
Fièvre typhoïde. Bor..., Marie.	2 jours avant la mort	»	0,22
	Veille de la mort	»	0,13
	12 heures avant la mort	»	0,17
Fièvre typhoïde. Lev..., Thérèse.	2 jours avant la mort	0,20	»
Tuberculose. Dev...	Le jour de la mort	»	0,04
— aiguë Bod...	2 jours avant la mort	0,40	0,23

Maladies	Jours avant la mort	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-actif
Tuberculose des séreuses. Dor..., Marie . . .			
	8 jours avant la mort	0,40	0,21
	La veille de la mort	0,50	0,19
	Le jour de la mort	0,08	0,08
Tuberculose rénale.			
Dub...	La veille de la mort	0,14	0,17
Néphrite. Perr... . . .	La veille de la mort	0,67	0,62
	Le jour de la mort	0,31	0,28
Cirrhose. Hutinel-Sabou-			
rin.	2 jours avant la mort	0,60	0,60
	La veille de la mort	»	0,30
Coma diabétique. N... .	Jour de la mort	»	0,11
— X... .	Jour de la mort	0,27	0,08
Péritonite aiguë. Carr...			
Fanny	Veille de la mort	0,53	0,45
Septicémie streptococci-			
que	Jour de la mort	»	0,10
Septicémie staphylococ-			
cique.	Jour de la mort	»	0,12
Urémie, agonie. Mat... .	Veille de la mort	0,20	»
— X...	Veille de la mort	»	0,10
Méningite. Chev..., Julie.			
	2 heures avant la mort	0,60	0,40
	Jour de la mort	0,20	0,02
— Lej...			
	7 jours avant la mort	0,37	0,47
	2 jours avant la mort	0,16	0,12
Érysipèle. D..., Joseph .			
	2 jours avant la mort	»	0,12
	Veille de la mort	0,33	0,10
Endocardite maligne.			
Anémie pernicieuse.			
Bos...	Veille de la mort	0,27	0,32
Ictère grave. Ru... . .			
	Veille de la mort	0,59	0,28
	Jour de la mort	0,39	0,10
	Agonie	0,05	»

L'ensemble de ces résultats est, on le voit, absolument concordant. La chute des propriétés leucocy-

taires est constante dans les jours qui précèdent la mort. Elle porte à la fois sur l'activité leucocytaire et le pouvoir leuco-activant du sérum. Au-dessous de 0,25, cette chute est synonyme de mort prochaine, du moins nous n'avons observé qu'une exception, où après abaissement du pouvoir leuco-activant à 0,19, le malade a pu guérir.

La chute peut ne pas toujours atteindre le chiffre pathognomonique de 0,25, mais les exceptions sont rares. Il s'agit d'ailleurs en pareil cas d'examens pratiqués à un stade insuffisamment avancé de la maladie.

En effet, dans les maladies à évolution lente et progressive (méningite, fièvre typhoïde, tuberculose), l'abaissement pathognomonique précède la mort de plusieurs jours, mais dans les maladies à évolution brutale et rapide, cet abaissement peut ne se produire que dans les dernières heures.

Si donc on ne pratique l'examen que la veille ou l'avant-veille de la mort, l'on peut n'assister qu'à une chute incomplète, suffisante pour porter un pronostic sévère, insuffisante pour affirmer le pronostic fatal.

Il est enfin un dernier cas dans lequel l'évolution des propriétés leucocytaires est également caractéristique, c'est le cas des maladies à rechute. Nous en avons observé un certain nombre dans lesquelles, quelle que soit l'affection en cause, la succession des phénomènes s'est constamment montrée identique.

Dans la fièvre typhoïde (cas Th...) la première défervescence s'accompagne de relèvement des propriétés leucocytaires, mais ce relèvement n'est pas franc et

dépasse à peine la normale. Survient alors la rechute, la courbe s'abaisse à nouveau, et cette fois extrêmement bas, pour ne remonter franchement qu'à la deuxième défervescence.

Il en est de même dans le rhumatisme articulaire aigu. Nous avons observé dans 2 cas (cas Font..., cas Fi...) ce nouvel abaissement des propriétés leucocytaires au moment de la rechute; dans les 2 cas le relèvement qui accompagna la première défervescence se fit de façon incomplète, atteignant à peine la normale.

La pneumonie est rarement récidivante *in situ*, mais elle est fréquemment double. En pareil cas, la deuxième pneumonie survient, en général, au moment où la première cède. Par conséquent, on voit au relèvement des propriétés leucocytaires déterminé par la guérison du premier foyer, succéder un nouvel abaissement, qui, cette fois, peut être mortel et par conséquent définitif. Ici encore, au moment de la première amélioration, le relèvement de la courbe leucocytaire est en général incomplet, ou bien encore dissocié, une des propriétés présentant sa crise, l'autre demeurant au contraire inférieure à la normale.

Le paludisme est le type des maladies à rechute, chaque accès considéré comme une rechute effectuant son cycle complet en l'espace d'une journée. A chaque accès correspond un abaissement des propriétés leucocytaires, à chaque guérison transitoire, un relèvement incomplet qui n'atteint pas la normale. La guérison définitive au contraire s'accompagne d'un relè-

vement franc, dépassant la normale, à moins que l'activité n'ait été modifiée par la quinine.

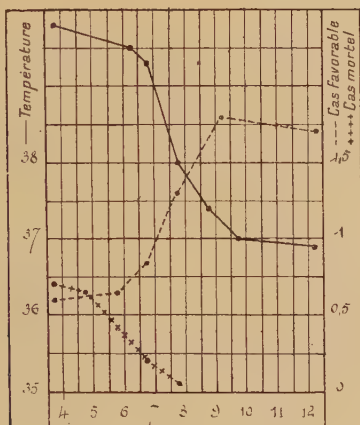
Dans la méningite cérébro-spinale, on voit chaque nouvelle recrudescence s'accompagner d'un abaissement des propriétés leucocytaires. Chaque amélioration, au contraire, détermine le relèvement de ces mêmes propriétés. L'on peut suivre ainsi l'effet du sérum antiméningococcique, prévoir les rechutes probables, et la guérison définitive ou l'issue fatale.

En effet, le relèvement transitoire ne dépasse que de peu la normale. Souvent même il ne l'atteint pas.

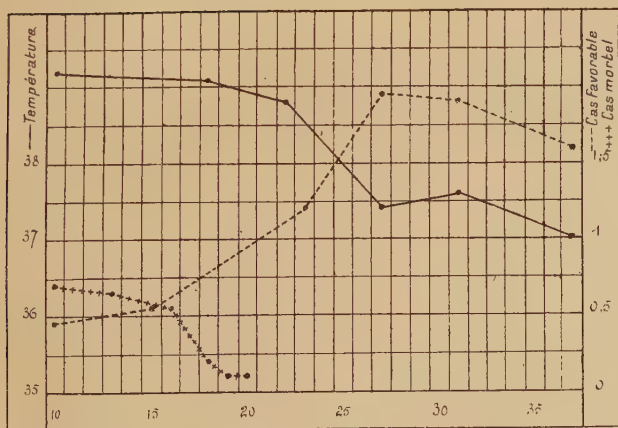
Dans la tuberculose enfin, il est fréquent de voir les propriétés leucocytaires subir des variations brusques d'augmentation et de diminution. Wright qui les a observées par la méthode opsonique les attribue à des variations correspondantes des propriétés spécifiques du sérum. Il y aurait alternativement immunisation relative et hypersensibilisation. Cette interprétation est sûrement en partie inexacte, puisqu'on observe ces mêmes sautes avec les levures de muguet, éléments non spécifiques, vis-à-vis desquels les tuberculeux ne présentent sûrement ni d'immunisation, ni de sensibilisation d'aucune sorte.

En réalité, l'examen des courbes montre que les activités élevées correspondent à la fin d'une poussée thermique; les activités basses au contraire, au maximum de ces poussées. Somme toute, chaque poussée agit comme une maladie isolée, déterminant à son stade d'état un abaissement considérable et à son stade de guérison, un relèvement relatif des propriétés leuco-

SCHÉMA DE L'ÉVOLUTION DES PROPRIÉTÉS LEUCOCYTAIRES



Pneumonie.



Fièvre typhoïde.

GRAPHIQUES 31 et 32.

cytaires. Jamais d'ailleurs, du moins dans la tuberculose pulmonaire, ce relèvement ne dépasse de beaucoup la normale.

Peut-on prévoir la rechute par l'abaissement des propriétés leucocytaires? Autrement dit, cet abaissement survient-il avant les nouveaux phénomènes infectieux? Il n'en est malheureusement pas ainsi dans la plupart des cas. Généralement il y a synchronisme absolu et non pas précession des modifications leucocytaires sur les modifications thermiques.

Cependant, lorsqu'il doit y avoir rechute, le relèvement déterminé par la fin de la première poussée se fait de façon moins franche et moins marquée, que lorsqu'il doit y avoir guérison définitive. L'activité et surtout le pouvoir leuco-activant atteignent à peine, ou ne dépassent que fort peu la normale, indiquant ainsi la persistance d'une infection latente.

Quand donc le relèvement se produit d'une façon brusque et franche, portant à la fois sur les deux propriétés leucocytaires, la rechute est peu à craindre; s'il se fait mal, incomplet, ou dissocié, c'est-à-dire ne portant que sur une des deux propriétés leucocytaires, il faut penser à la persistance d'un foyer mal éteint et redouter la rechute.

L'ensemble de ces phénomènes complète les indications pronostiques que l'on peut tirer de la recherche des propriétés leucocytaires, indications que nous avons fixées dans les règles suivantes, constituant un véritable *leuco-pronostic des maladies infectieuses*.

1° L'élévation de l'activité leucocytaire et du pou-

voir leuco-activant du sérum, au-dessus de leur taux normal est un phénomène critique et partant un signe de bon augure.

2° Leur chute à des niveaux très bas est un indice fatal¹.

3 Toute rechute s'accompagne d'un nouvel abaissement des propriétés leucocytaires.

4° On doit craindre une rechute quand le relèvement se fait mal, incomplet ou dissocié.

1. Cet abaissement terminal des propriétés leucocytaires et surtout du pouvoir leuco-activant du sérum peut être rapproché de la diminution des ferments du sang établie par MM. Achard et Clerc. Ces auteurs ont en effet montré que la chute des pouvoirs lipasique, amylolytique et antiprésurant du sérum peut être tenue pour un signe avant-coureur de la mort. Voir ACHARD et CLERC, *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 13 nov. 1899, t. CXXIX et 18 juin 1900, t. CXXX. — *Arch. de méd. expérimentale*, janvier 1900, p. 1, et nov. 1902, p. 809. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, 29 juin 1901, p. 708, et 18 oct. 1902, p. 1144.

CHAPITRE VII

ACTIVITÉ ET POUVOIR LEUCO-ACTIVANT AU COURS DES INFECTIONS EXPÉRIMENTALES

Il est extrêmement difficile de déterminer chez l'animal des infections générales cycliques évoluant vers la guérison. Si l'on se sert de microbes très virulents, l'animal meurt au bout d'un temps, qui rarement dépasse quatre jours. Si l'on se sert de microbes peu virulents, il supporte l'inoculation sans en être incommodé.

La plus grande partie de nos expériences s'est, de ce fait, trouvée inutilisable. Il en reste, toutefois, un nombre suffisant, pour voir que les lois qui régissent les infections expérimentales sont identiques à celles qui se dégagent de l'étude des infections humaines.

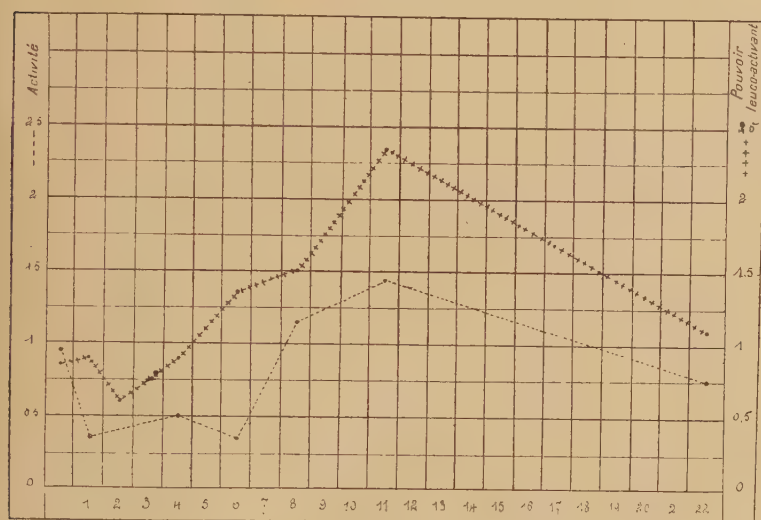
Nous diviserons ces faits en deux groupes :

- 1° Cas à évolution favorable ;
- 2° Cas à évolution fatale.

1° Cas à évolution favorable.

Obs. 1. — Chien gris fox-terrier. Injection de staphylocoque doré dans l'articulation du genou. A la suite de cette injection,

arthrite aiguë fébrile, avec gonflement du genou. Amélioration progressive à partir du quatrième jour. Le dixième jour l'animal peut être tenu pour guéri.



GRAPHIQUE 33.

Jours de la maladie		Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
—		—	—
Avant l'inoculation		0,97	0,90
Après —	(1 ^{er} jour) . . .	0,37	0,93
	(2 ^e —) . . .	0,45	0,60
	(4 ^e —) . . .	0,50	0,90
	(6 ^e —) . . .	0,40	1,33
	(8 ^e —) . . .	1,22	1,50
	(11 ^e —) . . .	1,45	1,80
	(22 ^e —) . . .	0,60	1,42

Obs. 2. — Chien jaune fox-terrier. Injection de coli-bacille dans le péritoine. Malaise passager. L'animal est complètement remis le lendemain.

Jours de la maladie	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Avant l'inoculation	0,91	1,05
Lendemain de l'inoculation	1,62	2,01
3 jours après.	0,90	0,93
4 —	0,96	0,98

Le premier de ces deux cas constitue une courbe typique. L'abaissement de l'activité se fait d'emblée, celui du pouvoir leuco-activant plus lentement. Pendant la période d'état, les deux propriétés leucocytaires restent basses. Au moment de l'amélioration, activité et pouvoir leuco-activant s'élèvent parallèlement, atteignant rapidement leur acmé, pour redescendre lentement ensuite vers la normale.

Dans le deuxième cas, au contraire, activité et pouvoir leuco-activant sont dès le lendemain de l'inoculation supérieurs à la normale. Il est probable, étant donné le peu d'intensité des troubles observés, que la phase d'abaissement est passée inaperçue. Ce cas correspond au cas où dans la clinique humaine, l'une des propriétés leucocytaires se trouve, dès le premier examen supérieure à la normale.

2° Cas à évolution fatale.

Obs. 3. — Lapin gris. Staphylocoque intra-veineux. Injection le 15 mai de 1 centimètre cube de culture sur bouillon de staphylocoque doré. Température avant l'injection, 38°,3. Le 16 mai, lendemain de l'injection, température 38°,5. Le 17 mai, mauvais état, tristesse, abattement, parésie des pattes postérieures. Mort le 19 au matin. Abscesses staphylococciques multiples du foie, de la rate, des reins.

Jours de la maladie	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Le 13 mai (avant l'injection)	1,00	1,3
15 — (injection).	»	»
17 —	0,31	0,29
18 — (12 heures avant la mort).	0,20	»

Mort le 19 au matin.

Obs. 4. — Lapin gris, n° 5. Injection de staphylocoque intra-veineux. Injection de 1 centimètre cube de culture sur bouillon
Mort le troisième jour avec abcès multiples du rein, de la rate et du foie.

Jours de la maladie	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Le 17 septembre (avant l'inoculation)	0,90	0,96
Le 18 septembre (abattement, faiblesse des pattes postérieures)	»	»
Le 19 septembre	0,20	0,31

Mort le 20 septembre.

La chute de propriétés leucocytaires est ici rapide et schématique.

L'on peut dire, par conséquent, que chez l'animal comme chez l'homme, l'activité leucocytaire et le pouvoir leuco-activant du sérum sont abaissés pendant la maladie.

Tous deux remontent brusquement si l'évolution doit être favorable. Ce relèvement constitue un phénomène critique superposable à l'ensemble des autres phénomènes de même signification qui l'accompagnent. Tous deux tombent extrêmement bas quand l'issue doit être mortelle. Cette lutte a donc chez l'ani-

mal comme chez l'homme la valeur d'un phénomène, de pronostic grave.

Ces conclusions se dégagent encore de la série d'expériences suivantes, destinées à étudier la phagocytose, à la fois *in vitro* et *in vivo*.

Nous nous sommes, dans ce but, inspirés des expériences de Werigo¹.

On sait que, pour Metchnikoff, la bactéridie charbonneuse exerce sur les leucocytes une chimiotaxie négative. Werigo, contestant l'existence d'une telle chimiotaxie, reprit les expériences de Metchnikoff en les interprétant d'une façon différente.

Werigo inocule par voie veineuse la bactéridie charbonneuse à une série de lapins. Ces lapins sont ensuite sacrifiés à des intervalles de temps progressivement croissants, et leurs viscères fixés, inclus et coupés.

Or, chez les animaux sacrifiés dans les premières heures, il constate une phagocytose intense. Celle-ci s'exerce à la fois dans la rate, grâce aux grands macrophages, dans le foie, grâce aux cellules de Kupffer, dans le poumon, grâce aux cellules endothéliales. Cette phagocytose s'accompagne de figures dégénératives des microbes phagocytés. Elle est presque complète et l'on ne voit presque plus de bactéridies libres sur les coupes.

Au contraire, chez les lapins sacrifiés dans les der-

1. WERIGO, *Ann. Institut Pasteur (loc. cit.)*; *Arch. russes de pathologie*, 1898; *Arch. méd. expérimentale*, 1901.

Voir aussi, sur le pouvoir phagocytaire de la cellule de Kupffer. NATHAN, *la Cellule de Kupffer*, Th. Paris, 1908.

nières heures de leur septicémie, les organes sont bourrés de bactériidies libres et les figures de phagocytose ont à peu près complètement disparu. A ce stade, par conséquent, on retrouve les phénomènes déjà décrits par Metchnikoff¹.

Avec des streptocoques hypervirulents, Werigo obtient des résultats identiques, et de l'ensemble de son remarquable travail, déduit une théorie spéciale de la chimiotaxie et de l'immunité. Pour lui, ce qui caractérise l'immunité, c'est la phagocytose complète et rapide de tous les microbes injectés. Chez l'animal non immunisé, il se produit au début de l'infection, un grand effort de phagocytose, mais les bactéries les plus virulentes subsistent et se multiplient.

A cette septicémie secondaire, l'organisme épuisé n'oppose plus de résistance, d'autant qu'il s'agit de microbes extrêmement virulents. Or, un microbe est d'autant moins phagocytable qu'il est plus virulent². Il n'y a donc point chimiotaxie négative, mais hypervirulence d'une part, hypofonctionnement de l'autre.

Nous avons repris sur le cobaye une partie de l'expérience de Werigo, c'est-à-dire qu'inoculant avec la bactériдие charbonneuse trois animaux à la fois, nous les avons sacrifiés à des intervalles variables. Nous avons répété l'expérience sur deux séries de cobayes.

1. METCHNIKOFF, *l'Immunité dans les maladies infectieuses*.

2. Voir sur la non-phagocytose des microbes virulents :

MARCHAND, *Arch. méd. expérimentale*, 1898, mars, n° 2.

HEKTOEN, *Proceed. of the New York Path. Soc.*, 1906, vol. VI.

LEVADITI et INMANN, *C. R. Soc. Biol.*, 1907, vol. XII, p. 869.

L'injection a été faite la première fois dans le péritoine, la deuxième fois sous la peau.

Les conditions dans lesquelles nous nous trouvions placé étaient, par ce fait, moins favorables. Chez les lapins de Werigo, en effet, il y a septicémie d'emblée, chez nos cobayes, au contraire, la septicémie est secondaire et ne commence qu'à un moment, où les forces de l'organisme viennent déjà à faiblir.

Or, localement, au bout de vingt-quatre heures, la phagocytose est nulle, comme l'avait vu Metchnikoff. Dans la rate, le foie, on trouve des bactériidies, phagocytées et mal colorables ; et déjà de très nombreuses bactériidies libres.

Plus tard, la septicémie est complète, la rate, le foie, les reins, les surrénales, les poumons pullulent d'innombrables bactériidies libres, circulant dans les vaisseaux et les espaces conjonctifs. La phagocytose est nulle.

Somme toute, le résultat de nos expériences confirme dans l'ensemble celui des expériences de Werigo. Reste à savoir s'il faut admettre avec cet auteur que la pullulation est due à l'hypervirulence des bactériidies restées libres.

Or, ce que nous avons vu de la chute de l'activité leucocytaire et du pouvoir leuco-activant du sérum (identique, nous l'avons vu, à celui du plasma) nous paraît fournir une explication plus simple. Dans les dernières heures, en effet, par suite de l'abaissement de l'activité leucocytaire et du pouvoir leuco-activant du plasma, la phagocytose devient impossible. Les mi-

crobes au lieu d'être détruits, au fur et à mesure de leur reproduction, pullulent librement dans le sang et dans les viscères.

Il est intéressant de rapprocher ces notions de celles que nous possédons sur les septicémies agoniques. Achard et Phulpin¹ ont montré, en effet, que la septicémie préagonique, particulièrement la septicémie colibacillaire était fréquente et qu'elle était comparable à la septicémie cadavérique. Ici encore, la chute agonique des propriétés leucocytaires fournit une explication simple. Les microbes et plus spécialement le coli, hôte normal de l'intestin, au lieu d'être détruits dès qu'ils cherchent à pénétrer dans la circulation générale, ne sont plus englobés par les leucocytes. La pénétration devient alors possible, et toute phagocytose étant supprimée survient rapidement la pullulation microbienne et partant la septicémie.

Nous avons pu constater chez nos cobayes un abaissement des propriétés leucocytaires; voici les chiffres que nous avons obtenus:

Première série.

On inocule à trois cobayes 1 centimètre cube de culture sur bouillon de bacille charbonneux. La culture est âgée de 24 heures, l'inoculation est faite dans le péritoine.

Le premier cobaye est sacrifié au bout d'une heure et demie (pas de septicémie).

1. ACHARD et PHULPIN, *Arch. méd. expérimentale*, janvier 1895, p. 125.

Le deuxième meurt au bout de 38 heures.

Le troisième est sacrifié au bout de 40 heures, état général assez bon à ce moment. Septicémie charbonneuse sur laines.

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-act.vant
Cobaye n° 0 (non injecté).	1	1
— n° 1 (au bout d'une heure et demie)	0,96	1
Cobaye n° 2 (sacrifié au bout de 40 heures).	0,25	0,57
Cobaye n° 3 (mort spontanément) .	»	»

Deuxième série.

On inocule à trois cobayes d'une même portée 1 centimètre cube de culture sur bouillon de bactériidie charbonneuse. La culture est âgée de 24 heures, l'inoculation sous-cutanée.

Le premier cobaye est sacrifié au bout de 4 heures (pas de septicémie).

Le deuxième cobaye est sacrifié au bout de 20 heures (pas de septicémie sur lames, mais hémoculture positive).

Le troisième cobaye est sacrifié au bout de 22 heures (état général grave, septicémie sur lames).

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Cobaye n° 0 (témoin).	1	1
— n° 1 (sacrifié au bout de 4 heures)	0,69	1,20
Cobaye n° 2 (sacrifié au bout de 20 heures). Bon état relatif. . .	0,26	0,93
Cobaye n° 3 (sacrifié au bout de 22 heures). Etat grave	0,25	0,63

Dans les deux cas, on le voit, la chute des proprié-

tés leucocytaires a été rapide. L'activité est tombée plus rapidement et plus bas que le pouvoir leuco-activant, descendant dans chaque cas à 0,25, tandis que le pouvoir leuco-activant restait aux environs de 0,60. Il n'en est généralement pas ainsi aux cours des infections humaines, où la chute du pouvoir leuco-activant est ordinairement plus marquée que celle de l'activité. Mais les infections humaines à issue fatale ont en général une évolution lente, au contraire de l'infection charbonneuse expérimentale qui tuait nos cobayes en quarante heures environ. Or, la chute de l'activité se fait bien plus rapidement que celle du pouvoir leuco-activant, comme il est aisé de le voir sur nos courbes de méningites qui, toutes deux ont été prises, dès le début et sur la courbe expérimentale du chien à l'arthrite staphylococcique. L'on comprend ainsi que l'activité tombant brusquement, descend à 0,25 en vingt-quatre heures, tandis que le pouvoir leuco-activant, plus lent dans son évolution, est encore à 0,50.

En résumé, l'on peut, de l'ensemble de nos courbes expérimentales, déduire les conclusions suivantes :

1° L'activité leucocytaire et le pouvoir leuco-activant du sérum se comportent de même dans les infections expérimentales et dans les infections humaines. Abaissés pendant la période d'état, ils tombent de plus en plus bas si l'issue doit être fatale.

2° Ces modifications correspondent aux modifications de la phagocytose étudiées par Werigo et que nous avons pu observer par nous-même. Il est donc logique

de supposer que modifications *in vivo* et *in vitro* se correspondent et s'expliquent.

3° Ces modifications expliquent également les septiciémies terminales dont l'existence a été établie par les travaux d'Achard et de Phulpin.

Ces variations des propriétés leucocytaires au cours des infections expérimentales sont également à rapprocher des résultats obtenus par Wright dans ses essais d'immunisation, à l'aide de vaccins spéciaux.

On sait que Wright¹ a montré qu'à la suite de l'injection d'un de ces vaccins qui sont simplement des émulsions de microbes tués par chauffage convenable, l'index opsonique subissait des variations qui pouvaient être schématisées par une évolution en deux phases :

1° Phase négative, d'abaissement de l'index ;

2° Phase positive, de réaction et d'index au-dessus de la normale.

On sait encore que Wright a montré que, par une série d'injections effectuées en phase positive, on pouvait arriver à maintenir l'index pendant un certain temps au-dessus de la normale. Wright fait de ces variations des moments de l'immunisation.

Pendant une première phase, il y a en quelque sorte sensibilisation de l'organisme ; pendant une deuxième phase, il y a au contraire vaccination. En résumé,

1. WRIGHT et DOUGLAS, *Proceed. of the Royal Soc.* Londres, 1904, vol. LXXII, p. 337.

WRIGHT et REED, *Proceed. of the Royal Soc.* Londres, 1906, vol. LXXVII, p. 241.

ces réactions sont pour lui des réactions spécifiques.

Nous reviendrons plus loin sur la nature spécifique ou non de pareils phénomènes. Nous nous contenterons, pour le moment, de signaler que phase négative et phase positive s'expliquent aisément, en dehors de toute question de spécificité, par les simples variations des deux propriétés leucocytaires non spécifiques, dont nous avons établi l'existence : activité leucocytaire et pouvoir leuco-activant du sérum.

Dans la réalité, d'ailleurs, comme nous le verrons, les phénomènes sont encore plus complexes ¹.

1. ACHARD et FOIX, *C. R. Soc. Biol.*, 18 déc. 1909.

CHAPITRE VIII

INFLUENCE DES AGENTS THÉRAPEUTIQUES SUR LES PROPRIÉTÉS LEUCOCYTAIRES

Le défaut de temps ne nous a pas permis de donner à ce chapitre toute l'extension convenable. Nous avons cependant pu suivre, dans un certain nombre de cas, l'action qu'exerce sur les propriétés leucocytaires (activité leucocytaire, pouvoir leuco-activant du sérum), les plus importantes des médications classiques.

On peut les ranger en trois classes, par rapport à la phagocytose.

Les premières déterminent une courbe évolutive dont le sens général, ou tout au moins le stade terminal est une élévation des propriétés leucocytaires. Cette élévation peut être précédée d'un abaissement constituant une sorte de phase négative. Il se peut même que l'importance de cet abaissement paraisse compenser au premier abord l'élévation terminale. Nous étudierons cependant ce groupe de médicaments sous le nom de médicaments leuco-favorisants, d'autant que la plupart d'entre eux déterminent en même temps de l'hyperleucocytose.

A ce groupe se rattache les sérums thérapeutiques, et plus spécialement le sérum antiméningococcique, le sérum artificiel, l'électrargol et le collargol, l'huile camphrée. Nous étudierons en même temps le nucléinate de soude dont l'action se rapproche par quelques côtés de celle de l'électrargol. Ce médicament détermine en même temps qu'une hyperleucocytose considérable, un *abaissement marqué* des propriétés leucocytaires et surtout de l'activité. La leucocytose se prolongeant plus que la chute des propriétés leucocytaires, il est fort possible cependant que le résultat terminal soit une augmentation de la phagocytose globale.

Dans un deuxième groupe, il faut ranger les médicaments qui n'ont que peu ou pas d'influence sur l'activité leucocytaire et le pouvoir leuco-activant du sérum.

Parmi ces médicaments, que nous appellerons médicaments indifférents, il faut ranger : le mercure, l'iodure de potassium, le salicylate de soude, l'adrénaline. La caféine n'a pas davantage d'action stimulante sur les propriétés leucocytaires. Enfin, dans un troisième groupe nous classerons les médicaments qui abaissent les propriétés leucocytaires, ou tout au moins l'activité.

La quinine est le plus important des médicaments de ce groupe. Il est probable qu'elle agit à la façon d'une substance toxique dont l'action élective atteint l'hématozoaire avant les cellules de l'organisme.

Les divers anesthésiques, la morphine, le chloro-

forme, ont également sur l'activité leucocytaire cette même action déprimante, ainsi que l'ont montré MM. Achard, Ramond et Bénard.

§ 1. — Médicaments leuco-favørisants.

Le sérum antiméningococcique constitue le type des médicaments de cet ordre.

Dans nos deux cas de méningite cérébro-spinale, chaque injection s'est accompagnée à la fois d'une amélioration de l'état général et d'un relèvement des propriétés leucocytaires.

Au stade terminal cependant, le malade n'a plus répondu à la thérapeutique, et nous n'avons plus observé de relèvement des propriétés leucocytaires, non plus d'ailleurs que d'amélioration.

Nous trouvons ainsi dans l'observation de Chev..., Julie :

A l'entrée :

Activité.	0,85
Pouvoir leuco-activant	1,05

On fait une injection de sérum et on constate :

Le jour suivant :

Activité.	1,55
Pouvoir leuco-activant	1,51

Après quelques jours d'amélioration, il se produit une nouvelle rechute, l'activité tombe à 0,92, le pouvoir

leuco-activant à 0,60. On fait une deuxième injection de sérum et l'on constate :

Activité.	1,35
Pouvoir leuco-activant	1,28

Trois jours après :

Activité.	1,75
-------------------	------

Mais au bout de quelques jours, il se produit une nouvelle rechute.

A partir de ce moment l'action du sérum devient nulle et l'on n'observe plus ni amélioration, ni relèvement des propriétés leucocytaires.

Dans le cas de Leg..... Jean, on trouve avant toute injection :

Activité.	0,50
Pouvoir leuco-activant	0,88

L'on fait trois injections de sérum et l'on observe un relèvement des deux propriétés leucocytaires :

Activité.	0,76
Pouvoir leuco-activant	1,18

Mais au bout de quelques jours il se produit une rechute avec nouvel abaissement des propriétés leucocytaires.

Activité.	0,60
Pouvoir leuco-activant	0,36

On fait encore deux injections de sérum et l'on note le 3^e jour :

Activité	0,74
Pouvoir leuco-activant	0,51

Le 18^e jour (5 jours après la rechute) :

Activité.	0,90
Pouvoir leuco-activant	4,40

Mais à ce relèvement relatif, succède une dernière rechute, et à partir de ce moment le malade ne réagit plus à l'injection sérique.

L'électrargol possède également une influence favorable ; mais ici la phase de relèvement est précédée d'une phase d'abaissement. La chute est plus ou moins marquée suivant les sujets et suivant que l'injection est faite par la voie musculaire ou par la voie veineuse. La chute peut même manquer complètement. L'ascension consécutive est également variable dans son intensité, nous l'avons vue manquer aussi. L'activité leucocytaire est dans tous les cas beaucoup plus modifiée que le pouvoir leuco-activant.

Obs. 1. — Sujet normal. Injection intra-musculaire d'électrargol (10 cmc.) à 8 heures du matin.

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Avant l'injection.	0,96	0,96
A 4 heures de l'après-midi (8 h. après l'injection).	4,09	4,35
Le lendemain.	4,75	4,01
Le surlendemain.	4,32	4,04
Le 4 ^e jour	0,78	0,96

Obs. 2. — Pseudo-rumatisme blennorragique, injection intra-musculaire d'électrargol (10 cmc.) à 8 heures du matin.

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Avant l'injection	1,00	1,1
A 4 heures de l'après-midi (8 h. après l'injection)	0,45	0,84
Le lendemain	2,15	1,53
Le surlendemain	1,6	1,3
Le 4 ^e jour, nouvelle injection d'électrargol (10 cmc.); après l'injection	0,70	1,05
Le 5 ^e jour	1,50	1,20
Le 6 ^e jour	1,30	0,97

Obs. 3. — Sujet normal. Injection de 5 centimètres cubes d'électrargol intra-veineux.

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Avant l'injection	1,06	0,96
1 heure après	0,29	0,81
24 heures après	1,12	0,83

Obs. 4. — Sujet normal. Injection de 5 centimètres cubes d'électrargol intra-veineux.

	Activité leucocytaire
Avant l'injection:	1,10
5 minutes après	0,41
24 heures après	1,07

Somme toute, de l'ensemble de ces résultats se dégagent les conclusions suivantes :

L'injection d'électrargol détermine une chute passagère de l'activité leucocytaire suivie d'une augmen-

tation compensatrice. Cette chute est plus marquée pour une injection intra-veineuse que pour une injection intra-musculaire. Le relèvement est en outre dans ce dernier cas plus marqué et plus durable. Il ne semble donc pas qu'il y ait, au point de vue de la phagocytose, avantage à porter l'argent colloïdal directement dans la circulation veineuse. (Il est vrai que l'injection intra-veineuse agit probablement en outre par action antiseptique directe.)

D'autre part, le nombre des leucocytes étant considérablement augmenté par l'injection d'électrargol, il en résulte que la phagocytose globale est également augmentée, même probablement pendant la phase de diminution relative de l'activité leucocytaire.

D'autres auteurs, Hoffmann ¹, Kentzler et Benzur ², Bossan et Marillet ³, se sont occupés de l'action de l'électrargol sur l'index opsonique (celui-ci a d'ailleurs été étudié en dehors de tout élément de spécificité et correspond ici, somme toute, à notre pouvoir leuco-activant). Cependant les auteurs sont arrivés à des résultats différents. Pour Bossan et Marillet il y a modification favorable, il n'y a pas de modification pour Hoffmann, non plus que pour Kentzler et J. von Benzur.

Dans nos cas, le pouvoir leuco-activant a peu varié ;

1. HOFFMANN, *Berlin. klin. Wochens.*, 1909, 15 février, n° 7. Action de Collaryol sur les leucocytes et les opsonines.

2. KENTZLER et BENZUR (Buda-Pest), *Zeits. für klin. Med.*, 1909, Bd. LXIII, fasc. III, p. 242.

3. BOSSAN et MARILLET, *Gaz. Hôp.*, 26 août 1909. Métaux colloïdaux et opsonines.

l'activité au contraire a subi des variations brusques et considérables. Il est probable que ceci explique les divergences des auteurs, les uns s'étant servis des leucocytes même des sujets à l'expérience, les autres de leucocytes fournis par un sujet témoin.

Dans le premier cas, l'on doit trouver des variations dues aux variations correspondantes de l'activité leucocytaire, dans le deuxième cas, on ne doit pas en observer puisque le pouvoir leuco-activant bouge peu ou pas. Dans tous les cas, c'est la propriété cellulaire et non la propriété humorale qui se trouve modifiée.

Le nucléinate de soude agit de façon analogue à l'électrargol, mais son rôle apparaît à priori comme moins favorable. L'hyperleucocytose consécutive à l'injection est ici encore considérable, mais les propriétés leucocytaires subissent des variations moins favorables : la phase négative est très marquée, la phase positive au contraire dépasse peu la normale. Voici à titre d'exemple le cas d'un paralytique général :

Obs. 5. — J..., paralysie générale héréditaire. Sclérose cérébrale.

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Avant l'injection	4,35	4,15
A 11 heures et demie injection de nucléinate de soude (50 cgr.).		
A 3 heures et demie, frisson, fièvre 38°,3.		
A 4 heures (4 heures et demie après l'injection).	0,32	0,74
Le lendemain	4,2	4,15
Le surlendemain	4,12	0,97

Le relèvement secondaire manque donc ici. Il se peut d'ailleurs que l'hyperleucocytose compense et au delà l'effet de l'abaissement considérable de l'activité leucocytaire, mais, à leucocytose égale, l'injection d'électrargol intra-musculaire paraît préférable à celle de nucléinate de soude, puisqu'elle détermine, en outre, une crise favorable des propriétés leucocytaires.

Le *sérum artificiel* détermine lui aussi fréquemment une crise favorable. En voici un exemple :

Obs. 6. — Aphasique. Hémiplegie droite. Spécificité cérébrale. Assez bon état général. Injection sous-cutanée de 500 grammes de sérum artificiel.

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Avant l'injection	0,68	0,50
24 heures après l'injection.	1,54	1,46
48 —	1,30	2,05
4 jours après l'injection	0,98	1,36

Dans d'autres cas, d'ailleurs, la réaction peut manquer.

Obs. 7. — Paralysie générale. Bon état général. Injection sous-cutanée de 500 centimètres cubes de sérum artificiel.

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Avant l'injection	0,85	1,10
5 heures après l'injection.	0,74	0,90
24 —	0,82	1,15

L'huile camphrée détermine chez les agoniques un

relèvement passager de l'activité, le pouvoir leuco-actif, par contre, n'est pas modifié.

Obs. 8. — Ru... Ictère grave.

	Activité leucocytaire
Avant l'injection	0,39
Injection d'huile camphrée une demi-heure après	0,64
Agonie terminale	0,05

Obs. 9. — Dor..., Marie. Tuberculose des séreuses.

	Activité leucocytaire
Avant l'injection	0,50
Injection d'huile camphrée une demi-heure après	0,71
6 heures après (agonie terminale)	0,08

L'effet est donc immédiat, mais peu durable.

La *caféine*, par contre, n'agit en rien sur l'activité.

Obs. 10. — A (salle Velpeau), urinaire.

	Activité leucocytaire
Avant l'injection	1,04
Une demi-heure après	0,61

§ 2. — Médicaments indifférents.

Le mercure, l'iodure de potassium et le salicylate de soude, constituent les plus importants des médicaments de ce groupe.

Nous avons observé l'action du *mercure* dans trois cas de syphilis. Dans deux de ces cas, l'activité initiale

était élevée. Il s'agissait de deux malades parvenus à la fin de la poussée secondaire. Dans le troisième cas, l'activité était basse. Il s'agissait d'un malade ayant présenté du rupia syphilitique et souffrant encore d'une asthénie considérable, avec mauvais état général et céphalée persistante :

Obs. 1. — G..., Marthe. Syphilis secondaire, plaques muqueuses. Roséole disparaissante.

	Activité leucocytaire
Avant le traitement	3,2
Après 10 injections de cyanure de Hg	4,9

Obs. 2. — X..., Syphilis secondaire. Quelques plaques buccales. Roséole disparaissante.

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Avant le traitement	2,2	2,05
Après 4 piqûres de cyanure de Hg	4,6	»
— 8 — — —	»	4,4

Obs. 3. — Lop..., Rupia. Syphilis grave. Asthénie. Céphalée persistante.

	Activité leucocytaire
Avant le traitement	0,28
Après 5 injections de cyanure de Hg	0,32
— 15 — — —	0,39

Deux fois sur trois, il y a baisse des propriétés leucocytaires, mais cette baisse apparente doit, croyons-nous, être surtout rapportée à l'élévation résultant de la fin de la période secondaire, acmé de la septicémie syphi-

litique. L'activité est en effet très élevée, dès le premier examen (3,2 et 2,2). Après le traitement, elle est encore haute (1,9 et 1,6) de même que le pouvoir leuco-activant (1,4). D'ailleurs, dans le cas où l'activité était basse, le traitement mercuriel a coïncidé avec un relèvement partiel.

Même en injection intra-veineuse, le cyanure de mercure ne détermine que des modifications assez transitoires, ainsi que le montre l'observation suivante :

Obs. 4. — Syphilis grave. Cyanure de Hg intra-veineux.

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Avant l'injection	0,95	0,83
1 heure après	1,17	0,50
24 heures —	0,88	0,82

Le *salicylate de soude* n'agit pas davantage sur les propriétés leucocytaires. En général, cependant, son administration s'accompagne d'un relèvement de ces propriétés, mais ce relèvement est uniquement dû à l'évolution favorable de la maladie. Quand en effet la crise ascendante a précédé le traitement salicylé, celui-ci n'empêche pas le retour progressif à la normale des propriétés leucocytaires. D'autre part, quand il y a rechute, le salicylate n'empêche pas davantage le nouvel abaissement de l'activité et du pouvoir leuco-activant.

Somme toute, au cours du rhumatisme, le traitement salicylé se superpose à l'évolution normale des pro-

priétés leucocytaires, sans les modifier en aucune sorte.

Il en est de même pour l'*iodure de potassium*. Nous nous étions demandé si l'action favorable de ce médicament dans les mycoses n'était pas due, en partie tout au moins, aux modifications des propriétés leucocytaires. MM. de Beurmann et Gougerot¹ ont montré, en effet, que l'iodure n'agit pas comme antiseptique, vu qu'il est très facile de faire pousser le *sporotrichum* en milieu ioduré.

Nous nous sommes servi pour substance phagocytable d'une émulsion filtrée de *Sporotrichum Beurmannii*.

L'expérience suivante montre que l'iodure de potassium n'a sur les propriétés leucocytaires qu'une influence à peu près nulle.

Deux malades de même valeur au point de vue leucocytaire (activité et pouvoir leuco-actif normaux) sont mis, l'un au traitement ioduré, l'autre au régime ordinaire.

Au bout de deux jours, on recherche l'état des propriétés leucocytaires et l'on trouve :

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-actif
Malade à l'iodure	1,35	1,98
Témoin	1,30	1,65

Activité brute ; l'activité normale était de 1,50.

Ces chiffres sont, on le voit, sensiblement équivalents.

Nous avons également fait l'expérience sur un

1. BEURMANN (DE) et GOUGEROT, *C. R. Soc. Biol.*, 1908.

malade atteint d'une lésion mixte (sporotrichose et tuberculose) dont l'observation a d'ailleurs été publiée par MM. Achard et Ramond ¹.

Thib... Sporotrichose et tuberculose. Culture du sporotrichum et inoculation au cobaye positives. Agglutination du sporotrichum négative, réaction de fixation positive.

	Activité leucocytaire
Avant l'iodure	1,3
Après 10 jours d'iodure.	0,75

Le résultat est ici encore négatif.

§ 3. — Médicaments toxiques.

La quinine est le type de ces médicaments.

L'action paralysante de la *quinine* sur l'activité leucocytaire est connue de longue date ². *In vitro*, la quinine exerce sur les leucocytes une chimiotaxie négative. Nous avons pu vérifier sur un certain nombre de malades que cette action paralysante *in vitro* s'accompagne *in vivo* de modifications de l'activité leucocytaire faciles à mettre en évidence.

Notre premier cas a trait à une jeune femme atteinte de paludisme.

Obs. 1. — Or..., Julia, âgée de 24 ans. Fièvre paludéenne contractée à Konakry trois mois auparavant. Anémie assez

1. ACHARD et RAMOND, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 1909.

2. GABRITCHEWSKY, Sur les propriétés chimiotactiques des leucocytes. *Ann. Institut Pasteur*, 1890, p. 347.

BORDET, *Ann. Institut Pasteur*, 1896, p. 100.

marquée : 2.850.000 globules rouges. Corps sphériques dans le sang. Accès quotidiens deux jours de suite, puis guérison pendant quelque temps. Reprise de grands accès à type tierce dans lesquels la température dépasse 41° . Au troisième de ces accès, on commence le traitement quinique : 1 gramme de sulfate de quinine deux jours de suite, puis la dose quotidienne est abaissée à 0 gr. 75, 0 gr. 50 et 0 gr. 25. Les accès ont cessé dès le début du traitement quinique. La malade sort guérie deux mois après son entrée.

Jours de la maladie	Température vespérale	Activité leucocytaire
1 ^{er} jour de l'apyrexie spontanée . .	$37^{\circ},4$	1,37
Au moment du 1 ^{er} accès tierce. . .	41°	0,58
Dans l'intervalle apyrétique des 2 ^e et 3 ^e accès	$36^{\circ},2$	0,96
Au 9 ^e jour du traitement quinique .	37°	0,54
46 jours après la cessation de la fièvre (22 jours après la cessation de la quinine)	37°	1,40

Dans ce cas, par conséquent, la quinine a non seulement empêché le relèvement critique de l'activité leucocytaire, mais encore a déterminé un abaissement notable.

Chez un sujet non paludéen, les phénomènes sont les mêmes. En voici un exemple :

Cod..., paralysie générale, 57 ans.

	Activité leucocytaire
Avant le traitement	0,87
Après 5 jours de traitement (50 cgr. de sulfate de quinine par jour).	0,75
Après 10 jours de traitement (1 gr. de sulfate de quinine les 5 derniers jours)	0,46

Dans un autre cas, l'activité est également tombée après huit jours de traitement quinine (1 gramme de sulfate de quinine par jour) de 0,80 à 0,40.

Il en est de même pour les anesthésiques ainsi que l'ont montré MM. Achard, Ramond et Bénard¹ et que nous avons pu le voir nous-même dans certains cas.

La *morphine* amoindrit l'activité des globules blancs d'une façon transitoire. La stovaïnisation rachidienne ne l'influence, au contraire, pour ainsi dire pas. Mais les anesthésiques généraux, *chloroforme* et *éther*, ont au contraire une influence nocive extrêmement marquée.

En voici un exemple :

Chloroformisation pour une opération de kyste ovarique, à pédicule tordu.

	Activité leucocytaire	Pouvoir leuco-activant
Avant le chloroforme	0,90	1,15
Pendant le chloroforme	0,40	0,90
36 heures après.	1,1	0,90

Il résulte de ces faits, que parmi les médicaments spécifiques des infections, la plupart : mercure, iodure, salicylate, quinine, ne déterminent pas par eux-mêmes de relèvement des propriétés leucocytaires et doivent, par conséquent, agir d'autre façon, probablement par action directe sur les microbes.

1. ACHARD, RAMOND et BÉNARD, *Bull. et mém. soc. méd. hôp.*, 1909.

ACHARD, Vitalité, résistance et activité des globules blancs dans les maladies. *Sem. méd.*, 3 nov. 1909.

D'autres au contraire, tels que l'électrargol, le sérum antiméningococcique et le sérum artificiel déterminent un relèvement de l'activité leucocytaire et accessoirement du pouvoir leuco-activant, renforçant par conséquent l'ensemble des réactions de défense.

Somme toute, d'une part les meilleurs des médicaments anti-infectieux n'agissent pas sur les propriétés leucocytaires. D'autre part, il n'est pas démontré que l'action curative des médicaments qui augmentent ces propriétés soient due à cette augmentation. Il est en effet tout aussi logique de supposer que l'augmentation est la conséquence de l'amélioration de l'état général, la crise artificielle due à l'action curative du médicament se comportant comme une crise naturelle. En particulier cette interprétation nous paraît applicable au sérum antiméningococcique. Il ne semble donc pas que nos médications anti-infectieuses actuelles soient des médications phagogènes. Même au cas où l'on peut, comme l'ont fait MM. Chantemesse et Milhit pour la fièvre typhoïde invoquer la meilleure opsonisation du microbe, il s'agit d'une action portant sur le microbe et non sur le phagocyte. La thérapeutique actuelle reste donc avant tout antiparasitaire et ce n'est que secondairement qu'intervient la phagocytose.

Enfin certains médicaments, tels que la quinine et les anesthésiques abaissent au contraire les propriétés leucocytaires. Ces médicaments semblent donc devoir être donnés avec prudence et n'être indiqués que lorsque leur action spécifique les impose.

CHAPITRE IX

EXISTENCE DU POUVOIR OPSONISANT OPSONO-RÉACTION

Nous nous sommes jusqu'ici placé volontairement en dehors de toute question de spécificité. Nous avons montré tout d'abord que *l'activité leucocytaire et le pouvoir leuco-activant du sérum* avaient leur existence indépendante et leurs variations propres.

Nous avons établi ensuite qu'ils présentent au cours des infections une courbe évolutive cyclique et régulière permettant de fixer un *leuco-pronostic*.

La conception de Wright attribuant au pouvoir opsonisant spécifique la presque totalité des variations de la fonction phagocytaire, se trouve donc, par ce fait, mise en défaut.

Bien plus, on peut affirmer que la part des actions non spécifiques, humorales et cellulaires, est d'une importance considérable.

Il nous reste à rechercher s'il existe en outre des substances spécifiques agissant sur le microbe et répondant ainsi aux opsonines de Wright¹.

¹ Consulter :

WRIGHT et DOUGLAS, *Proceed. of the Royal Soc.* Londres, 1904,

Or, s'il est facile de réaliser une phagocytose s'exerçant en dehors de toute action spécifique il est impossible, lorsqu'on réalise une phagocytose en milieu spécifique d'éliminer les influences résultant de l'activité propre, non spécifique, du leucocyte, et de la valeur du sérum en tant que milieu de phagocytose ; en un mot, pour nous servir de notre terminologie, d'éliminer l'activité leucocytaire et le pouvoir leuco-activant du sérum.

Il en résulte que dans de telles expériences, activité leucocytaire propre, pouvoir leuco-activant et pouvoir opsonisant du sérum agissent simultanément, et par là même tendent à s'annuler les uns les autres. Ainsi, des faits en apparence simples deviennent singulièrement complexes, et d'une interprétation extrêmement difficile.

Cette complexité permet de concevoir comment Levaditi, étudiant l'index opsonique au cours de la tick-fever et constatant le relèvement tardif de la courbe phagocytaire, était amené à en déduire que la formation des anticorps opsoniques était postérieurs à la guérison. Nous avons vu que ces phénomènes de relèvement tardif s'expliquent en dehors de toute question de spécificité.

vol. LXXII, p. 357 ; 1904, vol. LXXIII, p. 428 ; 1905, vol. LXXIV, pp. 147 et 159.

WRIGHT et REED, *Proceed. of the Royal Soc.* Londres, 1906, vol. LXXVII, p. 244.

WRIGHT, *Studies on immunisation.* Londres, 1909.

MILHIT, *les Opsonines. Etude physico-chimique et biologique.* Th. de Paris, 1909.

LEVADITI, *Presse Médicale*, 31 août et 7 septembre 1907.

ACHARD, *Journal médical Français*, 1910.

Cette complexité permet encore de concevoir la grande variabilité des résultats donnés par l'étude de l'index opsonique selon la méthode de Wright.

Levaditi¹ par exemple trouve que dans la tick-fever, l'apparition des opsonines est postérieure à la guérison. Hektoen au contraire, dans son important travail sur les opsonines au cours des maladies aiguës, constate une période négative de courte durée et, pendant toute la période d'état, un relèvement de l'index au-dessus de la normale².

De même, dans la fièvre typhoïde, dans la sporotrichose, l'index se montre en général supérieur à la normale (Milhit) si bien que cet auteur base sur ce fait une méthode de diagnostic opsonique de la dothiéntérie³.

Il en serait de même dans la méningite cérébro-spinale (Taylor)⁴.

Par contre, dans les staphylococcies (Wright et Douglas⁵, Böhme⁶, Weinstein⁷), les gonococcies, l'in-

1. LEVADITI et ROCHE, Opsonines et Mécanisme de la crise dans la tick-fever. *C. R. Soc. Biol.*, 13 avril 1907.

2. HEKTOEN, The Opson. Index in cert. infect. diseases. Voir *Journ. phys. et path. gén.*, nov. 1907, p. 1130.

3. MILHIT, *Arch. med. expér.*, 1908, n° 4, p. 401.

Id., Th. de Paris, 1909.

4. TAYLOR, *Lancet*, 1909.

5. WRIGHT et DOUGLAS, *Proceed. of the Royal Soc. Londres*, 1903, vol. LXXII, p. 357 et 1905, vol. LXXIV, p. 147.

6. BÖHME, Méthode opsonique et sa valeur (Recherches sur la). *Deut. Arch. für klin. Med.*, 1909.

7. WEINSTEIN, *Berl. klin. Wochens.*, 1906, n° 3.

dex opsonique se montre pendant la période d'état inférieur à la normale.

Dans la tuberculose, enfin, il est extrêmement variable (Wright¹, Bulloch et Atkin², Urvick³, Sauerbeck⁴) pouvant aller de 0,2 à 1,5. Wright accorda à cette variabilité une grande valeur diagnostique. Le sérum normal a un index relativement fixe. Il ne varie pas d'un jour à l'autre comme l'index des tuberculeux et, d'autre part, il est toujours voisin de l'unité (exceptionnellement inférieur à 0,8 ou supérieur à 1,2). L'index des tuberculeux, au contraire, est très variable suivant les malades, et chez un même malade très variable d'un jour à l'autre.

L'opsonisation apparaît ainsi comme isolée dans la série des réactions spécifiques. La précipitation, l'agglutination sont en effet des phénomènes toujours plus marqués chez le sujet malade que chez le sujet sain. L'index opsonique, au contraire, est très fréquemment moins élevé chez l'individu infecté que chez l'individu normal. Par conséquent, le pouvoir opsonique d'un sérum contenant des anticorps spécifiques peut être, sui-

1. WRIGHT et DOUGLAS, *Lancet*, 1904.

Id., *Proceed. of the Royal Soc.* 1905, LXXIV, p. 159.

WRIGHT et REED, *Proceed. of the Royal Soc.* Londres, 1906, vol. LXXVII, p. 241.

2. BULLOCH et ATKIN, *Proceed. of the Royal Soc.* Londres, 1905, vol. LXXIV, p. 379.

BULLOCH, *Lancet*, 1905, p. 1603.

3. URWICK, *Brit. Med. Journ.*, juillet 1905, p. 172.

4. SAUERBECK, *Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitäts Forsch.* Wiesbaden, 1907.

vant les cas, supérieur, égal ou inférieur à la normale.

Il semble a priori difficile de déduire de ce phénomène un élément quelconque de diagnostic. Aussi nombre d'auteurs avec Charles-E. Simon¹, Petit et Breton², dévient à l'index opsonique toute spécificité ou bien, avec Mac Farland, ne lui reconnaissent qu'une spécificité atténuée. D'autres enfin, avec Bohme³ contestent la valeur de toute la méthode.

Il est cependant hors de doute qu'il existe dans les immum-sérums des substances spécifiques agissant sur le microbe pour en favoriser la phagocytose.

Bien avant que Wright ait fait de l'importance de ces substances la base de sa conception de l'immunité, Denys et Leclef⁴ avaient démontré leur existence.

Mettant des streptocoques en présence, d'une part de sérum d'animaux immunisés, de l'autre de sérum d'animaux neufs, ils virent que les premiers étaient phagocytés de façon bien plus complète et bien plus rapide.

Après Wright, Lohlein⁵, Neufeld et Rimpau⁶, Hektoen

1. CHARLES et SIMON, Reprint form *the Journ. of exper. Med.*, 14 déc. 1906.

2. PETIT et BRETON, Opsonines dans la fièvre typhoïde. *C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} juin 1907.

3. BÖHME (Francfort-sur-le-Mein), *loc. cit.*

4. DENYS et LECLEF (de Louvain), *la Cellule*, 1895, vol. XI, fasc. I p. 177.

5. LOHLEIN, *Ann. Institut Pasteur*, 1905, vol. XXII, p. 647.

6. NEUFELD et RIMPAU, *Deut. med. Wochens.*, 1904, p. 1458.

NEUFELD et HUENE, *Arb. aus den kaiserl. Gesund.*, 1907, vol. XXV.

et Ruediger¹, Levaditi², Tchistowitch et Yourevitch³, démontrèrent également l'existence de telles substances. Récemment encore, Mesnil et Brimont⁴, ont démontré l'action de ces substances dans l'immunité acquise vis-à-vis des trypanosomes. Mélangeant en effet des trypanosomes avec du sérum d'animaux infectés d'une part, d'animaux neufs de l'autre, ils observèrent après injection des mélanges dans le péritoine du cobaye, une phagocytose intense des trypanosomes traités par l'immum-sérum, et une phagocytose à peu près nulle des trypanosomes traités par le sérum neuf.

L'existence de substances opsonisantes paraît donc indubitablement démontrée, mais elle est *in vitro* difficile à mettre en lumière.

Constamment, en effet, dans les expériences du type de celles de Wright, le pouvoir opsonisant spécifique et le pouvoir leuco-activant non spécifique, agissent de façon simultanée et non pas toujours dans le même sens. Nous verrons en effet qu'un même sérum peut être à la fois très opsonisant et très peu leuco-activant. Leurs actions peuvent donc s'ajouter ou se soustraire;

1. HEKTOEN et RUEDIGER, *The Journ. of Infect diseases*, vol. II, n° 4, p. 128.

2. LEVADITI et INMANN, *C. R. Soc. Biol.*, 20 avril, 27 avril, 4 mai, 11 mai, 18 mai 1907.

LEVADITI, *Pr. méd.*, 31 août et 7 sept. 1907.

3. TCHISTOWITCH et YOREVITCH, *Ann. Institut Pasteur*, 1908, p. 611.

4. MESNIL et BRIMONT, *Ann. Institut Pasteur*, 1909, p. 129.

dans les deux cas, on n'évalue exactement ni l'un ni l'autre.

Pour isoler le pouvoir leuco-activant la chose est simple : il suffit d'employer comme élément phagocytable un organisme non spécifique. Il n'en est pas de même pour le pouvoir opsonisant.

Prenons par exemple le cas d'un typhique à la période d'état. Son pouvoir leuco-activant est très inférieur à la normale. Si nous recherchons le pouvoir opsonisant par la méthode de Wright, chaque sérum servant à la fois de milieu d'opsonisation et de phagocytose, le chiffre trouvé exprimera le résultat combiné de l'action opsonisante antimicrobienne spécifique et du pouvoir leuco-activant non spécifique. Celui-ci étant très inférieur à la normale, le chiffre total sera trop bas et l'on pourra pour un sérum doué d'une action opsonisante véritable trouver un chiffre égal ou inférieur à l'unité. Le résultat est donc complètement faussé.

Supposons maintenant le même malade parvenu à la défervescence. Le pouvoir leuco-activant étant élevé, le chiffre trouvé exprimera l'action combinée du pouvoir opsonisant et du pouvoir leuco-activant et sera par conséquent toujours trop fort. L'on pourra donc, pour un sérum très peu opsonisant, trouver un chiffre égal ou supérieur à l'unité. Ici encore le résultat sera complètement faussé.

Toute expérience voulant mettre en lumière le pouvoir opsonisant et l'évaluer sans cause d'erreur, devra donc, tout d'abord, l'isoler du pouvoir leuco-activant.

On pouvait espérer y arriver par simple chauffage à 56°.

Neufeld et Rimpau¹ en effet, et après eux Levaditi² et Sleswijk³, ont admis qu'il existait deux sortes de substances opsonisantes : les opsonines naturelles non spécifiques, analogues par conséquent à notre pouvoir leuco-activant ; les opsonines artificielles (par immunisation expérimentale ou pathologique), spécifiques se fixant sur les microbes qu'elles opsonisent. Les opsonines naturelles seraient identiques au complément, les opsonines spécifiques aux sensibilisatrices ou ambocepteurs. Les premières seraient thermolabiles (destrucibles par chauffage à 56°) les deuxièmes thermostabiles (indestructibles par chauffage à 56°)⁴.

On pouvait donc supposer qu'il était possible, par simple chauffage, d'éliminer en même temps que les opsonines naturelles le pouvoir leuco-activant, et par tant d'isoler les opsonines spécifiques.

Mais il est aisé de montrer que cette vue est inexacte. En effet :

1. NEUFELD et RIMPAU, *Deut. med. Wochens.*, 1904, p.1458.

2. LEVADITI et INMANN, *C. R. Soc. Biol.*, 20 avril, 27 avril, 4 mai, 11 mai, 18 mai 1907.

LEVADITI, *Pr. méd.*, 31 août et 7 sept. 1907.

3. SLESWIJK (de Leyde), Contribution à l'étude des opsonines. *Ann. Institut Pasteur*, 1908.

4. LÖHLEIN admet cette théorie, mais les chiffres qu'il a donnés dans ses expériences montrent que le chauffage à 56° ne supprime pas, mais diminue simplement le pouvoir opsonisant des sérums normaux. Ici encore d'ailleurs, il faut faire intervenir la virulence du microbe. La phagocytose d'un microbe très virulent peut après chauffage devenir nulle. Celle d'un saprophyte est au contraire peu modifiée.

Tout d'abord le chauffage à 56° ne détruit pas le pouvoir leuco-activant. Dans trois expériences successives nous avons trouvé 0,40, 0,36, 0,70 pour le sérum chauffé à 56° pendant une demi-heure par rapport au même sérum non chauffé. Il y a donc diminution, bien compréhensible d'ailleurs étant données les modifications complexes qu'entraîne le chauffage, mais non pas destruction complète. Si d'autre part, on laisse vieillir le sérum, celui-ci devient bientôt analectique (dépourvu de complément), malgré tout le pouvoir leuco-activant demeuré exactement semblable à lui-même.

Enfin si l'on tâche de mesurer la richesse en complément et en pouvoir leuco-activant d'un même sérum, on voit qu'il n'y a entre les deux facteurs aucun parallélisme, un même sérum pouvant être à la fois très alexique et très peu leuco-activant ou vice versa. Nous avons avec M. Ramond fait plusieurs fois cette expérience ; voici les résultats qu'elle nous a donnés :

Pouvoir leuco-activant	Pouvoir alexique fort	Pouvoir alexique moyen	Pouvoir alexique faible
Normal. .	»	2	»
Élevé . .	»	»	4
Abaissé .	4	3	1

A noter que le cas où le pouvoir alexique était le plus fort était un cas de méningite tuberculeuse avec pouvoir leuco-activant extrêmement bas, et que, par contre, dans les cas où le pouvoir alexique était le plus faible, le pouvoir leuco-activant était nettement au-dessus de la normale (syphilis, pneumonie, fièvre typhoïde, guéries).

Il est donc impossible d'isoler par chauffage les deux propriétés sériques : pouvoir opsonisant spécifique et pouvoir¹ leuco-activant non spécifique.

Peut-on essayer de les séparer par fixation du pouvoir opsonisant sur les microbes ?

Théoriquement cela est possible, puisque le pouvoir leuco-activant, expression simple de l'influence plus ou moins favorable du sérum en tant que milieu phagocytaire, ne peut se fixer sur les microbes qu'il n'influence en aucune sorte, tandis que, d'après Neufeld et Rimpau¹, on peut fixer les opsonines.

Ces auteurs ont montré, en effet, les premiers la possibilité de cette fixation. Après passage dans un immum-sérum les microbes restent opsonisés et sont plus phagocytés que les microbes témoins, traités par un sérum indifférent.

Nous avons, avec les levures de muguet, pu réussir des expériences analogues.

On prend deux chiens ayant même pouvoir leuco-activant, on traite l'un par 3 ou 4 injections intrapéritonéales successives de culture de muguet. L'autre servira de témoin.

Une fois la préparation terminée, on isole quelques gouttes de sérum de chacun des deux animaux. On met alors dans deux tubes identiques 10 gouttes d'une même émulsion de levures de muguet non formolées ; on ajoute dans le premier tube 2 gouttes de sérum d'animal préparé, dans le second 2 gouttes de sérum

¹ 1. NEUFELD et RIMPAU, *loc. cit.*

d'animal témoin. On porte à l'étuve à 37° une demi-heure.

Au bout de ce temps, on prend deux pipettes contenant chacune 20 gouttes de sérum artificiel citraté. On met dans la première 1 goutte de l'émulsion ayant subi l'action du sérum de l'animal préparé, dans la deuxième 1 goutte de l'émulsion ayant subi l'action du sérum de l'animal témoin.

On ajoute 1 goutte de sang dans chaque tube, et on laisse la phagocytose se faire pendant une demi-heure.

Dans ces conditions, il ne saurait être question de pouvoir leuco-activant du sérum, puisque le milieu dans lequel se fait la phagocytose n'en contient presque pas (1/5 de goutte).

Or, lorsque après étalement et coloration, on numère les levures ingérées par les leucocytes, d'une part, dans la pipette contenant les levures opsonisées par l'immum-sérum, de l'autre dans la pipette témoin, on constate que la phagocytose est manifeste dans la première et nulle dans la seconde.

Cette expérience et les expériences antérieures de Neufeld démontrent que l'immum-sérum détermine des modifications microbiennes durables, rendant le microbe plus phagocytable. En d'autres termes, non seulement le microbe est opsonisé, mais encore cette opsonisation subsiste quand on le soustrait ensuite à l'action du sérum opsonisant pour le transporter dans un milieu non favorable à la phagocytose. Pour parler le langage des auteurs, il est possible de réaliser *in vitro* la fixation des opsonines.

Partant de ces idées théoriques : possibilité de fixation des opsonines, impossibilité de fixer le pouvoir leuco-activant, il semble à priori facile de les isoler l'un de l'autre. Il devrait suffire de diviser l'expérience en deux temps :

1° Un temps d'opsonisation, où le microbe subirait l'action du sérum suspect, d'une part, d'un sérum témoin de l'autre ;

2° Un temps de phagocytose où le microbe transporté dans un milieu artificiel, dépourvu par lui-même de tout pouvoir leuco-activant subirait l'action des leucocytes.

Mais en réalité quand on veut transporter dans la pratique l'application de ces vues théoriques, on se heurte à des difficultés presque insurmontables.

Ces difficultés reconnaissent pour point de départ l'inertie, établie par Wright, des leucocytes en milieu artificiel. Dans ces milieux, en effet, la phagocytose est possible, comme l'a, il y a déjà longtemps, établi Bordet¹, et que l'ont revu tous les auteurs, Löhlein², nous-même, qui se sont placés dans des conditions d'expérience favorable ; mais elle ne s'exerce guère que vis-à-vis de saprophytes totalement dépourvus de virulence.

Quand on se sert de microbes pathogènes, la phagocytose est généralement nulle³.

1. BORDET, Contribution à l'étude du sérum chez les animaux vaccinés. *Soc. roy. des Sc. méd.* Bruxelles, 1895, vol. IV.

2. LÖHLEIN, *Ann. Institut Pasteur*, 1905, vol. XXII, p. 647.

3. La difficulté d'obtenir la phagocytose des microbes virulents est un fait connu de longue date. Établi par Metchnikoff, il a été

Or, on ne peut, nous l'avons dit, se servir comme milieu de phagocytose du sérum même dont on recherche le pouvoir opsonique : pouvoir leuco-activant et pouvoir opsonisant pouvant, suivant les cas, s'ajouter ou s'annuler, et, dans les deux cas, donner lieu à des causes d'erreur graves. On pourrait supposer qu'en se servant comme milieu phagocytaire d'un sérum humain normal on constaterait des différences d'intensité entre la phagocytose après opsonisation par l'immum-sérum et la phagocytose après opsonisation par le sérum-témoin. En réalité, il n'en est rien. Les différences, quand elles existent, sont insignifiantes et insuffisantes à justifier un avis, encore moins un diagnostic ferme. Le pouvoir leuco-activant du sérum humain normal a ici complètement masqué l'opsonisation préalable par le sérum spécifique.

Prenons comme exemple l'expérience du chien préparé que nous avons relatée plus haut.

Dans l'expérience telle que nous l'avons exécutée, à savoir :

1° Opsonisation à 2 gouttes pour 10 pendant un premier quart d'heure ,

2° Phagocytose d'une goutte de mélange opsonisé (une heure dans le sérum artificiel citraté) ; le pouvoir opsonisant répondant au rapport :

reçu depuis par : MARCHAND, *Arch. méd. expérimentale*, mars 1898, n° 2 ; HEKTOEN, *Proceed of the New York path. soc.*, 1906, vol. VI ; LEVADITI et INMANN, *C. R. Soc. Biol.*, 1907, vol. LXII, p. 869 ; BORDET, *Recherches sur la phagocytose. Ann. Institut Pasteur*, 1896, p. 405.

Phagocytose des levures opsonisées par le sérum préparé
Phagocytose des levures opsonisées par le sérum neuf

était de $\frac{0,60}{0,12} = 5$, chiffre, on le voit, considérable.

Si dans le deuxième temps (phagocytose) on remplaçait le sérum artificiel citraté par un sérum normal de chien, dans les conditions ordinaires des expériences d'activité, le rapport :

Phagocytose des levures opsonisées par le sérum préparé
Phagocytose des levures opsonisées par le sérum neuf

tombait à 1,3.

L'opsonisation préalable était donc totalement masquée par le pouvoir leuco-activant du sérum normal, servant de milieu phagocytaire.

Pour tourner la difficulté, il fallait donc avoir un milieu suffisamment favorable pour permettre la phagocytose des microbes pathogènes et pas assez pour que l'opsonisation soit dissimulée par le pouvoir leuco-activant.

Après de longs tâtonnements, nous avons constaté que le milieu formé d'un mélange à parties égales de sérum de cheval (pratiquement sérum antidiphtérique) et de sérum artificiel citraté, réalisait les meilleures conditions pour une pareille expérience.

Le sérum de cheval est en effet fort peu leuco-activant (0,15 à 0,25) ; il permet toutefois une légère phagocytose des microbes pathogènes les plus ordinairement étudiés, tels que le bacille d'Eberth et le pneumocoque.

Après opsonisation par un sérum immunisant, qu'il s'agisse d'un immum-sérum obtenu artificiellement par injections successives, ou du sérum d'un malade à l'état d'infection encore, cette phagocytose devient des plus nettes. Il est donc aisé de mettre en lumière par ce procédé les propriétés opsonisantes d'un sérum.

Nous avons appliqué cette technique à la recherche du pouvoir opsonisant dans la fièvre typhoïde, dans la pneumonie, la tuberculose et les infections expérimentales paratyphiques et éberthiennes¹. Avant d'exposer nos résultats, nous donnerons la technique de notre procédé général de recherche et les quelques modifications qu'il est utile de lui apporter dans chaque cas particulier.

1° *Technique générale.* — La recherche comprend deux temps :

1° Opsonisation ;

2° Phagocytose.

Opsonisation. — Dans deux tubes identiques, on met 10 gouttes d'une même émulsion microbienne. Dans le premier de ces tubes on ajoute 2 gouttes du sérum supposé opsonisant, dans le deuxième 2 gouttes d'un sérum témoin, on brasse et on porte à l'étuve à 37° pendant un temps variant de un quart d'heure à une demi-heure.

Phagocytose. — On prépare alors le mélange suivant dans deux pipettes identiques (les plus pratiques sont

1. ACHARD et FOIX, *C. R. Soc. Biol.*, 18 déc. 1909.

celles que nous avons employées pour la recherche de l'activité) :

Sérum antidiphthérique	} à 10 gouttes.
Sérum artificiel citaté	
Sang normal	1 goutte fine.

On ajoute dans le premier tube 1 ou 2 gouttes de l'émulsion microbienne ayant subi le contact du sérum opsonisant, dans le deuxième tube 1 ou 2 gouttes de l'émulsion microbienne ayant subi le contact du sérum témoin. On brasse et l'on porte à l'étuve pendant un temps variant d'un quart d'heure à une demi-heure.

Au bout de ce temps, l'on centrifuge, l'on décante, et l'on étale comme pour une préparation ordinaire d'activité. Le pouvoir opsonisant est calculé de la même façon par le rapport :

$$\frac{\text{Microbes phagocytés dans la pipette du malade}}{\text{Microbes phagocytés dans la pipette du témoin}}$$

L'on obtient ainsi le pouvoir opsonisant absolument isolé du pouvoir leuco-actif du sérum.

2° Modifications relatives à chaque cas particulier.

L'expérience pour donner de belles préparations doit être faite de préférence dans des conditions spéciales de temps et de richesse d'émulsion microbienne.

Pratiquement, pour le bacille d'Eberth, l'émulsion

sera une culture sur bouillon vieille de 2 à 4 jours ; l'opsonisation durera un quart d'heure ; on mettra 2 gouttes de l'émulsion opsonisée dans chaque pipette de phagocytose ; la phagocytose durera une demi-heure.

Pour le bacille paratyphique, on se servira également d'une culture sur bouillon vieille de 2 à 4 jours ; l'opsonisation durera un quart d'heure ; on mettra 1 goutte d'émulsion opsonisée dans chaque tube de phagocytose ; la phagocytose durera un quart d'heure.

Pour le pneumocoque, on se servira d'une culture ancienne sur bouillon ; l'opsonisation durera une demi-heure ; on mettra 2 gouttes de l'émulsion opsonisée dans chaque tube de phagocytose ; la phagocytose durera un quart d'heure.

Pour le bacille tuberculeux, on se servira d'une culture de bacille homogène d'Arloing et Courmont. L'opsonisation durera une demi-heure ; on mettra 1 goutte d'émulsion opsonisée dans chaque tube de phagocytose ; la phagocytose durera une demi-heure.

Voici dans ces conditions les résultats que nous avons obtenus :

Fièvre typhoïde.

OBS. 1. — R... Malade parvenu à la convalescence d'une fièvre typhoïde régulière avec taches rosées, splénomégalie, diarrhée. Agglutination positive au 50^e.

Pouvoir opsonisant. 4,5

OBS. 2. — M... Malade parvenu à la convalescence d'une fièvre

typhoïde grave avec fièvre à 40° pendant 30 jours. Splénomégalie, taches rosées. Agglutination positive au 50°.

Pouvoir opsonisant. 4

OBS. 3. — V..., 25 ans, parvenu au 20° jour d'une fièvre typhoïde moyenne, température entre 39 et 40°, constipation, état général assez bon, grosse rate, taches rosées, séro-diagnostic positif au 50°.

Pouvoir opsonisant. 3,5

Le pouvoir leuco-activant le même jour était de. 0,95

OBS 4. — V..., fièvre typhoïde moyenne, taches rosées, grosse rate, température 39°,5, agglutination positive au 50°.

Pouvoir opsonisant. 4,1

OBS. 5. — Ch..., étudiant, parvenu au 5° jour de la maladie agglutination négative, même au 10°, hémoculture positive, depuis lors évolution normale. Grosse rate, taches rosées 5 jours après l'examen.

Pouvoir opsonisant. 1,01

OBS. 6. — C... Parvenu à la convalescence d'une fièvre typhoïde classique, homoculture positive, taches rosées, grosse rate, agglutination positive au 50°.

Pouvoir opsonisant. 3,1

Le pouvoir leuco-activant le même jour était de 1,6.

OBS. 7. — S..., 21 ans, entrée au 15° jour de sa maladie, état général très grave. Délire, céphalée. Signe de Kernig. Ponction lombaire ; lymphocytose modérée. Agglutination positive au 400°. Mort par syncope le lendemain de l'examen. A l'autopsie,

lésion typique de fièvre typhoïde, plaques de Peyer volumineuses et ulcérées à la fin de l'iléon. Cœur flasque et décoloré, myocardite.

Pouvoir opsonisant la veille de la mort. 9

Le pouvoir leuco-activant le même jour était de. 0,4

OBS. 8. — R..., 23 ans. Fièvre typhoïde grave. Taches rosées, diarrhée fétide incoercible, adynamie profonde, grosse rate, hémorragie nasale, mort 2 jours après son entrée (12^e jour).

Pouvoir opsonisant. 3,9

OBS. 9. — P..., entrée au 15^e jour de sa maladie, en pleine sécrétion lactée (enfant de 4 mois). Taches rosées, grosse rate, stupeur. Pas d'agglutination le jour de l'examen, plus tard, agglutination tardive au 50^e.

Pouvoir opsonisant. 3,5

Le lait n'a pas présenté de pouvoir opsonisant, non plus d'ailleurs que de pouvoir agglutinant.

OBS. 10. — B..., 19 ans, ajusteur, parvenu au 30^e jour d'une fièvre typhoïde classique avec grasse rate, diarrhée, taches rosées. Fausse défervescence quelques jours auparavant, puis recrudescence et température à 39°,5 au moment de l'examen. Agglutination positive au 50^e.

Pouvoir opsonisant. 5,77

Tous ces malades ont été examinés en même temps que de nombreux sérums témoins. Ceux-ci, appartenaient, la plupart à des sujets normaux, deux à des méningites tuberculeuses, un à une pneumonie, un der-

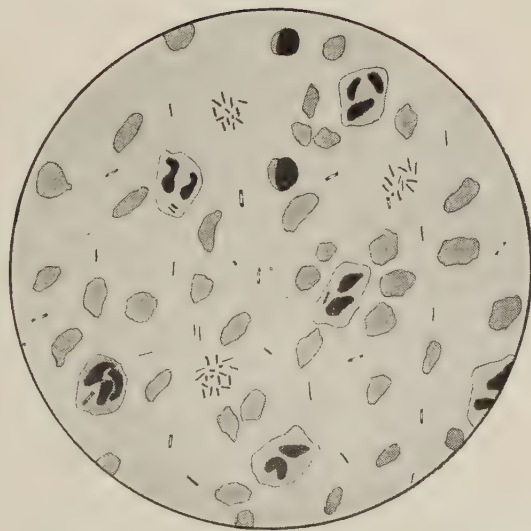
nier, à un malade atteint de talalgie blennorragique. Dans tous ces cas le pouvoir opsonisant n'a jamais dépassé sensiblement la normale. Le chiffre le plus fort que nous ayons observé appartenait à l'un des deux cas de méningite tuberculeuse. Il était de 1,30.

En résumé, nous avons observé d'une façon sensiblement constante au cours de la fièvre typhoïde, un pouvoir opsonisant très supérieur à la normale variant entre 3,5 et 9. La seule exception que nous ayons constatée a trait à un malade parvenu au cinquième jour de sa maladie et dont le sérum était encore dépourvu de pouvoir agglutinant. Il y a donc, ainsi que nous le verrons à propos des faits expérimentaux, parallélisme relatif entre la propriété opsonisante et la propriété agglutinante.

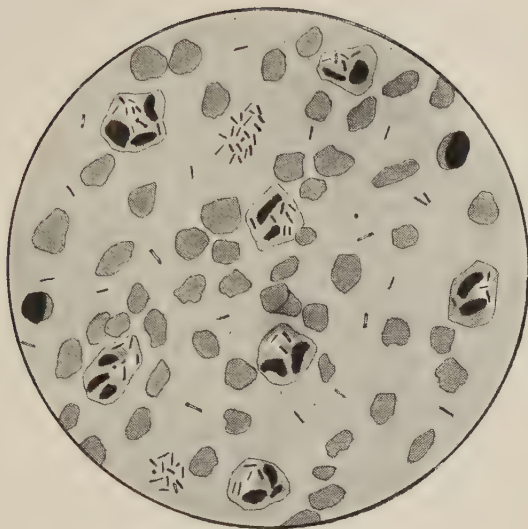
Cette élévation du pouvoir opsonisant ne présente aucun rapport avec les variations du pouvoir leuco-activant. Dans les deux cas de fièvre typhoïde grave par nous observés, le pouvoir leuco-activant était inférieur à la normale, tandis que le pouvoir opsonisant était manifestement supérieur (9 et 3,9). Bien plus, dans le cas rapidement mortel de S... (obs. 7), nous avons pu observer la veille de la mort par syncope un pouvoir opsonisant de 9 associé à un pouvoir leuco-activant de 0,4. Il n'y a donc entre les deux propriétés sériques, la spécifique et la non-spécifique, aucune sorte de parallélisme.

Enfin, le pouvoir opsonisant ne présente aucune espèce de valeur pronostique. Il était très élevé dans les deux cas rapidement mortels que nous avons étu-

Opsono-réaction au B. d'Eberth.



Témoin.



Typique.

diés (9 et 3,9). C'est d'ailleurs dans l'un de ces deux cas que nous avons observé le pouvoir opsonisant le plus élevé de toutes nos fièvres typhoïdes.

Pneumonie.

Nous avons observé 5 cas de pneumonie. Comme on va le voir, le pouvoir opsonisant s'est montré très élevé dans 4 de ces 5 cas (supérieur à 3). Dans le cinquième de ces cas, il était à peine supérieur à la normale (1,5) sans que nous ayons trouvé la raison de cette exception relative.

OBS. 1. — P..., femme âgée de 36 ans, parvenue au 5^e jour d'une pneumonie banale de la base droite (point de côté, fièvre 40°, souffle tubaire et râles crépitants), défervescence au 8^e jour.

Pouvoir opsonisant le 5^e jour. 3,2

Pouvoir opsonisant le 13^e jour. 3,4

OBS. 2. — R..., 40 ans, parvenu au 4^e jour d'une pneumonie droite avec souffle tubaire et râles crépitants. Malade très éthylique extrêmement agité, carphologie, delirium tremens.

Pouvoir opsonisant. 4,1

OBS. 3. — L..., pneumonie du sommet droit avec délire intense et intermittences cardiaques, défervescence au 8^e jour, examiné au 5^e jour de sa maladie.

Pouvoir opsonisant. 1,5

OBS. 4. — T..., 52 ans, entre au 4^e jour d'une pneumonie de la base gauche, malade extrêmement éthylique, agitation consi-

dérable. Delirium tremens. Finalement mort 2 jours après l'examen.

Pouvoir opsonisant. 4,35

OBS. 5. — M..., âgé de 27 ans, porteur de farine, entre au 2^e jour de sa maladie. Pneumonie de la base gauche (souffle tubaire et râles crépitants), examiné le 5^e jour. A ce moment, assez bon état général.

Pouvoir opsonisant. 4,05

Un certain nombre de sérums de malades atteints d'affections diverses, essayés à titre de témoins, nous ont donné des chiffres variant entre 0,5 et 1,4.

Somme toute, ce que nous avons observé dans la pneumonie est très exactement superposable à ce que nous avons observé dans la fièvre typhoïde, et peut se résumer dans les deux propositions suivantes :

L'élévation du pouvoir opsonisant est sensiblement constante au cours de la pneumonie.

Elle n'a aucun rapport avec l'évolution favorable ou non de la maladie et partant avec le pouvoir leuco-activant.

La constance de cette réaction au cours de la pneumonie et au cours de la fièvre typhoïde lui donne une importante valeur diagnostique et permet de baser sur elle une véritable opsono-réaction.

Tuberculose.

Nous avons par une technique analogue, en nous servant du bacille tuberculeux homogène d'Arloing et

Courmont, recherché chez les tuberculeux les variations du pouvoir opsonisant.

Nous avons examiné ainsi une vingtaine de malades représentant les divers stades de la tuberculose pulmonaire à marche lente.

Dans aucun de ces cas et malgré que nous ayons essayé les techniques les plus diverses, employant successivement comme milieu de phagocytose le sérum artificiel citraté, le sérum artificiel ordinaire, le sérum de cheval, le liquide d'ascite, nous n'avons observé d'élévation ou de diminution notable du pouvoir opsonisant.

Dans tous les cas, l'on observait une phagocytose très marquée du bacille de Koch, mais il était impossible de déceler une différence nette entre les lames du malade et celles du témoin.

Il ne semble donc pas qu'il y ait dans la tuberculose pulmonaire banale de modifications quelconques en plus ou en moins des propriétés opsonisantes du sérum. L'on sait d'ailleurs combien il est difficile, par les diverses méthodes aujourd'hui en usage, de déceler dans le sérum des tuberculeux des anticorps spécifiques vis-à-vis du bacille de Koch¹.

1. Nous n'avons pas réussi davantage à trouver de différence avec le staphylocoque. Ceci explique que le pouvoir opsonisant ait paru diminué aux auteurs qui se sont occupés des staphylococcies.

Infections expérimentales.

Nous avons enfin déterminé chez l'animal des infections expérimentales à l'aide du bacille d'Eberth et du bacille paratyphique. Nous avons pu ainsi suivre parallèlement le développement dans le sérum des animaux en expérience des propriétés opsonisantes et agglutinantes spécifiques.

Nous verrons que le développement de ces propriétés s'est faite de façon progressive et très sensiblement parallèle pour l'une comme pour l'autre.

Inoculation expérimentale du bacille d'Eberth et du bacille paratyphique.

Le 13 novembre, on inocule deux chiens. Le premier, gris à poils ras, reçoit sous la peau 2 centimètres cubes d'une culture sur bouillon du bacille d'Eberth âgé de 24 heures. Le deuxième, épagneul noir et blanc, reçoit dans les mêmes conditions 2 centimètres cubes de bacille paratyphique en culture sur bouillon âgé de 24 heures. L'échantillon inoculé provient de l'un des deux premiers cas de fièvre paratyphoïde étudiés autrefois par MM. Achard et Bensaude et qui depuis ont été identifiés par Conradi au bacille paratyphique B. Un troisième animal est conservé comme témoin.

A dater de ce jour les inoculations sont répétées de deux en deux jours et l'agglutination, ainsi que le pouvoir opsonisant, suivis de façon méthodique. Voici d'ailleurs le bilan de l'expérience.

1° AGGLUTINATION.

A. Chien inoculé à l'Eberth.

Jours de l'expérience	Eberth	Paratyphique
—	—	—
Avant l'inoculation	0	0
2 ^e jour.	1/20	1/10
4 ^e —	1/100	1/10
6 ^e —	1/400	1/20
9 ^e —	1/400	1/20

B. Chien inoculé au paratyphique.

Jours de l'expérience	Eberth	Paratyphique
—	—	—
Avant l'inoculation	0	0
2 ^e jour.	0	1/20
4 ^e —	0	1/200
6 ^e —	1/20	1/400
9 ^e —	1/20	1/400

C. Animal témoin.

Jours de l'expérience	Eberth	Paratyphique
—	—	—
Avant l'inoculation	0	0

2° OPSONISATION.

A. Chien inoculé à l'Eberth.

Jours de l'expérience	Eberth	Paratyphique
—	—	—
Avant l'inoculation	1	1
2 ^e jour.	6	1,2
4 ^e —	9	2,65
6 ^e —	11,6	2,9
9 ^e —	13	1,6

B. Chien inoculé.

Jours de l'expérience	Eberth	Paratyphique
Avant l'inoculation	1	1
2 ^e jour	1	2,2
4 ^e —	2,5	3,7
6 ^e —	3,8	5,1
9 ^e —	3,5	6,8

Cette expérience nous paraît établir un certain nombre de points importants.

Tout d'abord, le pouvoir opsonisant du sérum se développe de façon précoce puisqu'il est déjà extrêmement marqué dès le deuxième jour après l'inoculation. Son développement est parallèle à celui du pouvoir agglutinant, mais paraît cependant plutôt précoce, puisque l'on observe un pouvoir opsonisant marqué (6 et 2,2) dès le deuxième jour alors que le pouvoir agglutinant est encore insignifiant (agglutination positive à 1/20 seulement).

Il n'est pas strictement spécifique. Ceci est très net pour le chien inoculé à l'Eberth et encore davantage pour le chien inoculé au bacille paratyphique. C'est ainsi que le pouvoir co-opsonisant s'est élevé jusqu'à 1,9, vis-à-vis du bacille paratyphique pour le chien inoculé à l'Eberth, et jusqu'à 3,8 vis-à-vis du bacille Eberth pour le chien inoculé au paratyphique. Dans nos expériences cependant, le pouvoir co-opsonisant ne s'est pas montré aussi important que le pouvoir opsonisant strictement spécifique.

Nous n'avons pas observé enfin de phase négative. Nous verrons plus loin comment il faut, selon nous,

interpréter cette exception aux expériences antérieures de Wright et d'Hektoen.

Si nous superposons maintenant les faits cliniques aux faits expérimentaux, nous voyons que l'ensemble de nos résultats est extrêmement concordant, et permet, nous semble-t-il, de déduire un certain nombre de notions générales.

Tout d'abord il existe bien indépendamment des propriétés non spécifiques des leucocytes et du sérum, des propriétés spécifiques répondant à la définition générale que Wright¹ a donnée des opsonines, agissant sur le microbe pour en favoriser la phagocytose, comme dans le phénomène de Denys et Leclef (de Louvain)².

Ces propriétés se développent d'une manière progressive, comme il est aisé de le constater par l'expérimentation. Nous n'avons pas, dans nos expériences, observé de phase négative contrairement à ce qu'ont vu les auteurs, qui, après Wright³ et Hektoen⁴, ont étudié les infections expérimentales. La raison nous en paraît simple.

Dans le procédé de Wright, propriétés spécifiques et propriétés non spécifiques agissent de concert, si bien qu'il est impossible de faire le départ entre ce qui revient aux unes et ce qui revient aux autres.

Or, si nous résumons en un schéma l'évolution des

1. WRIGHT, *Lancet*, 1902.

2. DENYS et LECLEF (de Louvain), *la Cellule*, 1895, vol. II, fasc. 4.

3. WRIGHT et DOUGLAS, *Lancet*, 1905.

4. HEKTOEN, The Opon. Index in cert. infect. diseases. Anal. in *Journ. phys. et path. gén.*, nov. 1907, p. 1130.

diverses propriétés leucocytaires étudiées par nos procédés, nous voyons :

Que tandis que les propriétés leucocytaires (activité leucocytaire et pouvoir leuco-activant) s'abaissent de façon brutale dès le début et pendant toute la période d'état pour ne remonter qu'à la phase critique du mal, le pouvoir opsonisant, par contre, s'élève progressivement.

Dans un premier stade, par conséquent, l'abaissement considérable des propriétés non spécifiques annulera et au delà l'apparition des propriétés opsonisantes spécifiques, encore insuffisamment développées.

Le résultat sera donc dans la méthode de Wright un index opsonique abaissé.

Dans un deuxième stade les deux propriétés, la spécifique et la non-spécifique, l'un de signe négatif, l'autre de signe positif, tendent à s'annuler ; et alors, selon que l'on aura affaire à des infections déterminant ou ne déterminant pas une forte réaction immunisante, on observera un index inférieur ou un index supérieur à la normale.

C'est ainsi que dans la tuberculose banale et chronique, il est, nous l'avons vu, à peu près impossible de mettre en lumière des propriétés opsonisantes du sérum, — et comme le pouvoir leuco-activant et l'activité leucocytaire sont généralement inférieurs à la normale, — l'index sera presque constamment abaissé.

Dans certains cas cependant à la suite d'une poussée aiguë, les propriétés leucocytaires remontent ; à

ce moment, l'index se trouve supérieur à la normale. Mais à ce relèvement succède un nouvel abaissement, résultant d'une nouvelle poussée; l'index se trouve ainsi présenter sa variabilité caractéristique.

Il en est de même dans les staphylococcies, où l'abaissement du pouvoir leuco-activant est plus considérable que le relèvement des propriétés opsonisantes spécifiques.

Au contraire, dans les infections à forte réaction immunisante spécifique, telle que la fièvre typhoïde, l'apparition des propriétés opsonisantes spécifiques annule et au delà l'abaissement des propriétés non spécifiques; l'index est au-dessus de la normale (Milhit, Hektoen).

Cependant tout abaissement des propriétés non spécifiques retentit sur la phagocytose globale (produit additionnel de l'activité leucocytaire, du pouvoir leuco-activant et du pouvoir opsonisant du sérum), et voilà pourquoi, bien que le pouvoir opsonisant du sérum étudié par notre méthode ne soit pas influencé par l'état général du malade, Hektoen a pu dire que les complications s'inscrivaient sur la courbe opsonique, et Milhit constater un abaissement brutal de l'index à l'occasion d'une perforation intestinale ¹.

De même Lew ² étudiant les variations de l'indice opsonique au cours de l'appendicite et de la salpingite en se servant du streptocoque et du coli, a vu l'indice s'abaisser au cas de péritonite et rester très bas si la

1. MILHIT, HEKTOEN, *loc. cit.*

2. LEW, *Réaction hémolytique de Bordet et recherche des opsonines en chirurgie*. Th. de Paris, déc. 1909.

péritonite était mortelle. Cette chute relève de la chute des propriétés leucocytaires non spécifiques et particulièrement du pouvoir leuco-activant du sérum.

Dans les cas où le pouvoir opsonisant élevé l'emporte sur les propriétés leucocytaires diminuées, la phase positive de Wright se trouve correspondre à la période d'état de la maladie. A cette période, par contre, les propriétés non spécifiques sont inférieures à la normale et partant de signe négatif.

C'est cette opposition qui permet de comprendre les résultats en apparence contradictoires observés par les auteurs.

Une fois dissociées au contraire les propriétés leucocytaires prennent chacune leur valeur propre et leur évolution spéciale.

Les propriétés non spécifiques (activité leucocytaire et pouvoir leuco-activant du sérum) se superposent étroitement à l'évolution de la maladie. Elles ont donc une *valeur pronostique considérable* mais pas de valeur diagnostique. Les propriétés spécifiques (opsonisation) montent progressivement quelle que soit l'évolution du mal. Elles n'ont pas de valeur pronostique, mais possèdent une *valeur diagnostique réelle* comme l'avait déjà montré Milhit¹ à propos de la fièvre typhoïde.

En résumé :

L'on peut par une technique spéciale isoler les propriétés non spécifiques et les propriétés spécifiques opsonisantes du sérum.

1. MILHIT, *loc. cit.*

— Une fois isolées, ces dernières sont constamment de signe positif.

Elles présentent une réelle valeur diagnostique tout au moins dans la pneumonie et dans la fièvre typhoïde.

Nous n'avons pas réussi à les mettre en lumière au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, ce qui cadre bien avec ce que l'on sait de la faiblesse et de l'irrégularité des réactions immunisantes au cours de cette affection.

CHAPITRE X

PROPRIÉTÉS LEUCOCYTAIRES ET DÉFENSE DE L'ORGANISME

Si maintenant, faisant une tentative de synthèse, nous essayons de concevoir l'ensemble des réactions de l'organisme au cours des infections, réactions à la fois cellulaires et humorales, — nous voyons qu'il en existe deux grandes classes au point de vue spécial de la phagocytose.

1° Réactions non spécifiques appartenant d'une part aux leucocytes (activité leucocytaire), et de l'autre aux humeurs (pouvoir leuco-activant du sérum).

2° Réactions spécifiques. Les unes dues à l'élément humoral sont depuis longtemps indiscutablement établies. Le pouvoir opsonisant en constitue simplement l'expression en ce qui concerne la phagocytose. Il est ainsi superposable à tout l'ensemble des lysines.

Les autres dues aux leucocytes sont moins complètement connues, bien que Metchnikoff¹ et ses élèves se soient attachés à en démontrer l'existence.

1. METCHNIKOFF, *l'Immunité dans les maladies infectieuses*.

L'on sait cependant la part que les leucocytes et les organes lymphoïdes prennent à la formation des anticorps.

Les lysines viennent de la rate et des ganglions, ainsi que l'ont établi Pfeiffer et Marx¹, Wassermann², Levaditi ; les agglutinines et les précipitines des organes lymphoïdes (Jatta et Rath) et des leucocytes du sang (Kraus et Schiffmann³, Kraus et Levaditi⁴).

D'autre part les leucocytes des animaux immunisés paraissent doués de propriétés spéciales.

C'est ainsi que Pettersson⁵ a montré que l'on pouvait immuniser un cobaye contre le *Vibrio Metchnikovi* en injectant dans le péritoine en même temps que l'émulsion microbienne des leucocytes lavés d'animal immunisé. Salimbeni⁶ a refait et confirmé ces expériences en y apportant quelques variantes. Les deux auteurs concluent à l'existence de propriétés spécifiques leucocytaires indépendantes des propriétés spécifiques de sérum.

Hiss⁷ a pu baser sur ces principes une méthode thérapeutique d'injections leucocytaires dont les résultats ont paru à certains, favorables (Samuel Lambert⁸).

1. PFEIFFER et MARX, *Zeit. für Hyg.*, 1897-1898 ; *Deut. med. Wochens.*, 4.

2. WASSERMANN, *Berl. klin. Wochens.*, 1898-1899.

3. KRAUS et SCHIFFMANN, *Ann. Institut Pasteur*, 1906.

4. KRAUS et LEVADITI, *Acad. des sciences*, 1904.

5. PETTERSSON, *Centralbl. für Bakter.*, t. XLII, p. 56.

6. SALIMBENI, Modifications des globules blancs dans l'immunité acquise. *Ann. Institut Pasteur*, 25 juillet 1909, n° 7, p. 550.

7. HISS et ZIMMERL, *Journ. of Med. Research.*, t. XX, avril 1909.

8. SAMUEL LAMBERT (New-York), *Amer. Journ. of the Med. Sc.*, 19 avril, n° 4.

Mais de ces propriétés l'on ignore la courbe évolutive et dans notre travail nous ne les avons pas suivies.

Restant sur le terrain des données acquises, nous voyons que propriétés spécifiques et propriétés non spécifiques présentent au cours des infections une évolution différente.

Les propriétés non spécifiques (activité leucocytaire, pouvoir leuco-activant) passent par trois phases successives :

1° Abaissement, synchrone à la période d'état.

2° Ascension brusque correspondant à la crise favorable.

3° Retour à la normale correspondant à la convalescence.

Si l'infection doit être mortelle, à la phase d'abaissement normal fait suite une chute dont nous avons montré la valeur pronostique. S'il y a rechute ou récédive, chaque nouvelle récédive ou rechute s'accompagne d'un nouvel abaissement.

Pendant ce temps les propriétés spécifiques (pouvoir opsonisant) s'exaltent rapidement. L'animal infecté s'immunise de façon progressive, et, quelle que soit l'évolution du mal, cette immunité suit son cours en quelque sorte inflexible. Si bien que le malade peut mourir, au moment même où son pouvoir opsonisant était le plus considérable, il paraît le mieux défendu. De même un animal préparé par des injections de globules rouges, peut mourir d'accidents toxiques, alors que son sérum est nettement globulicide pour les globules étrangers.

Si l'on superpose les deux courbes, courbe des réactions spécifiques et courbe des réactions non spécifiques, on voit que, pendant la période d'état, elles sont de signe inverse ; la courbe spécifique positive, s'opposant à la courbe non spécifique négative. Puis brusquement, au moment où se produit la crise, la courbe non spécifique devient positive à son tour, et toutes les fonctions phagocytaires atteignent à la fois et d'un seul coup leur maximum.

Tout se passe donc comme si l'infection microbienne, qui jusque-là tenait l'organisme en échec, cédait brusquement à l'effort coalisé des réactions vitales spécifiques et non spécifiques.

Mais cette hypothèse pour être séduisante à priori n'en est pas moins une hypothèse. Nous avons déjà dit que Levaditi¹, étudiant l'index opsonique au cours de la tick-fever et constatant que le relèvement de cet index était postérieur à la guérison, en avait conclu que la réaction opsonisante constituait une réaction d'immunité, ne survenant qu'après la guérison.

En réalité, ceci n'est pas tout à fait exact.

La crise ascendante des propriétés leucocytaires non spécifiques précède fréquemment les autres crises et plus particulièrement la crise thermique qu'elle annonce en pareil cas.

C'est ainsi que nous avons vu fréquemment l'activité leucocytaire et le pouvoir leuco-activant du sérum

1. LEVADITI et ROCHE, Mécanisme de la crise dans la tick-fever et opsonines. *C. R. Soc. Biol.*, 18 avril 1907.

s'élever brusquement très haut un et plusieurs jours avant la défervescence. D'autre part, dans les cas même où la crise des propriétés leucocytaires paraît synchrone ou même consécutive à la crise thermique (elle précède presque toujours les crises polyurique, et chlorurique), l'examen attentif de la courbe montre aisément que l'ascension des propriétés leucocytaires est déjà depuis quelques jours commencée.

Il ne semble donc pas que cette crise soit un phénomène purement passif, résultat et non cause de la fin d'une infection ayant parcouru son cycle évolutif.

Il est au contraire probable que du microbe à l'organisme les réactions sont réciproques.

Si, au moment précis où l'infection faiblit, l'organisme produit tout son effort, c'est non seulement parce que la vitalité leucocytaire participe à l'amélioration générale qui accompagne la guérison, mais probablement encore parce que l'infection cède à l'action synergique des propriétés leucocytaires.

Dans cette action favorable, quelle est la part du leucocyte, et quelle est celle des humeurs ?

Nous l'avons vu : élément cellulaire et élément humoral ont tous deux leur rôle et leurs variations propres, qu'il est, en l'état actuel, impossible de délimiter exactement. Cette délimitation est d'autant plus impossible que de l'un à l'autre, les actions réciproques sont constantes et continues, et que, si la vitalité du leucocyte est en partie fonction de la toxicité des humeurs, la valeur du milieu humoral dépend en grande partie

des sécrétions du leucocyte ainsi que l'ont montré Metchnikoff et ses élèves.

Ainsi l'on ne peut admettre avec Wright que la phagocytose relève avant tout de l'opsonisation spécifique utilisée par un leucocyte en quelque sorte indifférent. Elle n'est pas davantage, comme l'avait tout d'abord pensé Metchnikoff, le fait du leucocyte seul.

Nous l'avons dit, du leucocyte au sérum, comme du sérum au leucocyte, l'action est incessante et réciproque, et la défense de l'organisme est le produit complexe de l'ensemble de ces actions.

CONCLUSIONS

A. *Généralités :*

1° Il existe, vis-à-vis de la phagocytose, et en dehors de toute réaction spécifique, des propriétés leucocytaires non spécifiques, ayant leurs variations propres ;

2° Ces propriétés leucocytaires sont :

1° L'activité leucocytaire ;

2° Le pouvoir leuco-activant des humeurs et en particulier du sérum.

3° L'activité leucocytaire a, contrairement à l'opinion de Wright, ses variations propres qu'il est aisé de suivre par notre méthode aux levures de muguet formolées ;

4° Le pouvoir leuco-activant du sérum est mesuré par l'influence plus ou moins favorable que possède un sérum sur la phagocytose, en dehors de toute action spécifique immunisante, et partant de toute opsonisation. Il est également facile à déterminer par notre méthode.

B. *Activité leucocytaire proprement dite :*

5° En dehors des états pathologiques, l'activité leu-

cocytaire est fixe dans des conditions identiques de milieu, de température et d'émulsion de levures de muguet;

6° Les milieux organiques sont très supérieurs aux milieux artificiels au point de vue de la phagocytose, ces derniers étant, à part le liquide de Fleig, à peu près complètement impropres. La température optima varie de 30 à 40°. L'intensité de la phagocytose croît avec le temps de l'expérience, mais non proportionnellement à lui;

7° Tous les leucocytes du sang n'ont pas une activité identique. Le polynucléaire est le plus actif, ensuite vient le grand mononucléaire. Le lymphocyte et l'éosinophile sont à peu près inactifs;

8° Les myélocytes granuleux des leucémies myélogènes, les lymphocytes des leucémies lymphatiques, les grands mononucléaires basophiles des leucémies embryonnaires, sont inactifs, et ne peuvent en rien remplacer les polynucléaires;

9° Les éosinophiles des éosinophilies locales présentent une activité qui les sépare des éosinophiles du sang, inactifs. Ce caractère d'ordre dynamique complète les caractères morphologiques sur lesquels MM. Widal et Chauffard ont basé la dualité d'origine de ces deux sortes d'éléments.

C. Pouvoir leuco-activant des humeurs :

10° Il existe, vis-à-vis du pouvoir leuco-activant, deux sortes d'humeurs ou de sérosités :

a) Sérosités non albumineuses (humeur aqueuse, liquide céphalo-rachidien), de remplissage ou de soutien;

b) Sérosités albumineuses (sérum, exsudats) de glissement.

11° Les sérosités non albumineuses sont normalement impropres à la phagocytose. Pathologiquement, elles deviennent favorables et peuvent être alors plus leuco-activantes que le sérum normal ou le sérum du malade correspondant. Il s'agit donc là d'un processus de défense locale ;

12° Les sérosités albumineuses sont normalement propres à la phagocytose. Leur pouvoir leuco-activant est plus ou moins élevé selon qu'il s'agit d'un exsudat plus ou moins toxique. Les liquides pleuraux se trouvent, par ce fait, inférieurs aux liquides ascitiques. D'une façon générale, un liquide est d'autant moins favorable à la phagocytose qu'il est plus encombré de déchets cellulaires ou microbiens ;

D. *Activité des cellules d'exsudat :*

13° L'activité des cellules d'exsudat diffère selon qu'il s'agit d'un épanchement séreux ou purulent ;

14° Dans les épanchements séreux, les lymphocytes sont inactifs, les cellules endothéliales peu actives, les polynucléaires d'une activité à peu près normale ;

15° Dans les épanchements purulents, les polynucléaires sont d'une activité très diminuée. Cette diminution atteint son maximum dans le pus collecté ;

16° L'activité globale de l'exsudat n'est donc nullement proportionnelle à sa richesse en polynucléaires. La qualité des leucocytes est ici aussi importante que leur nombre ;

E. Propriétés leucocytaires au cours des infections humaines :

17° Dans les infections humaines, qu'il s'agisse de fièvre typhoïde, de pneumonie, de méningite cérébro-spinale, de rhumatisme ou de scarlatine, les deux propriétés leucocytaires (activité et pouvoir leuco-activant du sérum) évoluent de façon sensiblement identique et superposable ;

18° Dans les cas favorables, activité leucocytaire et pouvoir leuco-activant du sérum s'abaissent pendant la période d'état, remontent brusquement au moment de la crise au-dessus de la normale, puis redeviennent ensuite progressivement normaux. La crise des propriétés leucocytaires peut précéder, accompagner ou suivre la crise thermique. Quand elle la précède, elle permet de la prévoir ;

19° Dans les cas mortels, le relèvement critique est remplacé par une chute profonde, permettant de prévoir l'issue fatale ;

20° Au cas de rechute, les propriétés leucocytaires subissent un nouvel abaissement. Très souvent, en pareil cas, elles ne présentent pas, au moment de la guérison transitoire, le relèvement accoutumé ;

21° La régularité de ces variations permet de formuler un leuco-pronostic ;

F. Leuco-pronostic :

22° Le relèvement de l'activité leucocytaire et du pouvoir leuco-activant du sérum, au-dessus de leur taux normal, est un phénomène critique et portant un signe de bon augure ;

23° Leur chute à des niveaux très bas est un indice fatal;

24° Toute rechute s'accompagne d'un nouvel abaissement des propriétés leucocytaires ;

25° On doit craindre une rechute quand le relèvement se fait mal, incomplet ou dissocié ;

G. Propriétés leucocytaires au cours des infections expérimentales :

26° Dans les infections expérimentales, activité et pouvoir leuco-activant du sérum suivent une courbe exactement superposable à celle qu'ils suivent dans les infections humaines ;

27° La chute préterminale des propriétés leucocytaires permet de concevoir la suppression de la phagocytose dans les dernières heures avant la mort, suppression constatée par Werigo en des expériences que nous avons pu reproduire. Elle permet encore d'expliquer les septicémies préagoniques mises en lumière par les travaux de MM. Achard et Phulpin;

H. Propriétés leucocytaires et agents thérapeutiques :

28° On peut vis-à-vis de la phagocytose classer les médicaments en trois groupes :

1° Médicaments leuco-favorisants ;

2° Médicaments indifférents ;

3° Médicaments toxiques;

29° Parmi les médicaments leuco-favorisants il faut ranger : le sérum artificiel, le sérum antiméningococcique, l'électrargol et le collargol, l'huile camphrée.

Le mercure, l'iodure de potassium, le salicylate de soude n'influencent pas la phagocytose. La quinine a sur elle une action défavorable. Ces médicaments agissent donc, les uns en stimulant les propriétés leucocytaires (sérum artificiel, huile camphrée), les autres (quinine) par action parasiticide directe sur les microbes, d'autres enfin tel que l'électrargol par les deux processus à la fois ;

I. *Pouvoir opsonisant du sérum. Opsono-réaction :*

30° Il existe dans le sérum, en dehors des propriétés leucocytaires non spécifiques, des propriétés opsonisantes spécifiques, répondant aux opsonines de Wright ;

31° Pour les mettre en lumière de manière irréfutable, il faut les isoler du pouvoir leuco-activant. Nous y avons réussi par une technique spéciale, basée sur la fixation des opsonines ;

32° Dans ces conditions, l'on constate que le sérum est opsonisant dans la fièvre typhoïde et dans la pneumonie, ainsi que dans les infections expérimentales ; d'où possibilité d'une opsono-réaction ;

33° Dans la tuberculose pulmonaire chronique il est impossible de mettre en lumière une réaction opsonisante ; ce qui cadre avec ce que l'on sait de la faiblesse et de l'irrégularité des réactions de défense de l'organisme au cours de cette maladie ;

34° Le développement des propriétés opsonisantes se fait de manière progressive et continue, il est déjà très marqué dès la période d'infection ;

J. Propriétés leucocytaires et défense de l'organisme :

35° Au moment de la crise, les propriétés leucocytaires spécifiques et non spécifiques atteignent à la fois leur maximum ;

36° Tout se passe donc comme si l'infection cédait à ce moment à l'effort coalisé de l'ensemble des réactions de défense ;

37° Ces réactions de défense ne sont ni purement cellulaires, ni purement humorales. Elles portent à la fois sur les deux facteurs de la phagocytose, qui se combinent et s'ajoutent pour suffire à la lutte antimicrobienne.

Vu :

Le Président de la Thèse,
Ch. ACHARD.

Vu :

Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — Technique	17
CHAPITRE II. — Activité leucocytaire en dehors des infections.	32
§ 1. — Activité leucocytaire globale et ses variations . . .	33
§ 2. — Activité des diverses espèces de leucocytes	41
CHAPITRE III. — Pouvoir leuco-activant des humeurs	50
§ 1. — Humeurs de remplissage non albumineuses à pouvoir leuco-activant normalement bas.	52
§ 2. — Humeurs de glissement albumineuses à pouvoir leuco-activant élevé.	56
CHAPITRE IV. — Activité des cellulès d'exsudat.	64
CHAPITRE V. — Activité et pouvoir leuco-activant au cours des infections humaines	75
CHAPITRE VI. — Évolution générale et valeur pronostique des deux propriétés leucocytaires. Leuco-pronostic. . .	127
CHAPITRE VII. — Activité et pouvoir leuco-activant au cours des infections expérimentales.	140
CHAPITRE VIII. — Influence des agents thérapeutiques sur les propriétés leucocytaires	152
§ 1. — Médicaments leuco-favorisants.	154
§ 2. — Médicaments indifférents	161
§ 3. — Médicaments toxiques	165

CHAPITRE IX. — Existence du pouvoir opsonisant. Opsonoréaction	169
CHAPITRE X. — Propriétés leucocytaires et défense de l'organisme	200
CONCLUSIONS.	207